ОБЗОРЫ

Клиническое значение материнского микрохимеризма у детей

А.Г. Румянцев [1,2], М.А. Курцер [2], Ю.Б. Мареева [1], А.В. Мисюрин [1], С.А. Румянцев [1,2], А.Ю. Устюгов [1,2]

[1] ФГУ Федеральный научно–клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

[2] ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Clinical importance of maternal microchimerism in children

A.G. Rumyantsev [1,2], M.A. Kurtser [2], Yu.B. Mareeva [1], A.V. Misyurin [1], S.A. Rumyantsev [1,2], A.Yu. Ustyugov [1,2]

[1] Federal State Research Center of Children Hematology, Oncology and Immunology of the RF Ministry of Health and Social Development

[2] Russian State N.I.Pirogov Medical University

Двухсторонний трансплацентарный обмен клетками крови и бесклеточными субстанциями от матери к плоду и наоборот рутинно происходит во время нормально протекающей беременности. Понятие микрохимеризма (МХ) подразумевает под собой небольшое число клеток (или ДНК), обнаруживаемых у ребенка и (или) матери, которые изначально возникли в другом генетически отличном индивидууме. В то время, как МХ может быть результатом ятрогенных воздействий на организм, таких как трансплантация или трансфузия, основным источником МХ является естественно приобретенное состояние, в результате трансплацентарных взаимодействий во время беременности между матерью и плодом. Существующий интерес к МХ объясняется многими причинами. Во время беременности в целях пренатальной диагностики фетальные клетки могут быть найдены в крови матери. Более того, изучение фетального МХ может пролить свет на некоторые осложнения, связанные с беременностью, таких как преэклампсия, дать понимание патогенеза таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит, клинические проявления которого обычно исчезают во время беременности. Кроме того, сейчас известно, что МХ сохраняется еще долгое время после родов, причем это происходит как с фетальным МХ, приобретенным женщиной во время беременности, так и с материнским МХ в ее потомстве. Исследования отдаленных последствий фетального и материнского МХ являются новым, активно изучаемым направлением, результаты которого указывают как на благоприятные, так и на неблагоприятные отдаленные эффекты МХ.

Данная работа представляет обзор имеющихся данных о материнском или точнее материнско-детском микрохимеризме и описанных или предполагаемых, на основе экспериментальных работ, его последствий.

Ключевые слова: микрохимеризм, беременность.

Bilateral exchange with blood cells and cell-free substances between a mother and a fetus and visa verse routinely occurs during normal pregnancy. A term of microchimerism (MC) implies a few number of cells (or DNA) detected in a child and/or a mother which primarily originated in a genetically different individual. Whereas MC might result from iatrogenic exposure on an organism such as transplantation or transfusion, the main source of MC is a naturally acquired condition as a result of transplacental interactions between a mother and a fetus during pregnancy. The present interest to MC can be explained by many reasons. During pregnancy fetal cells can be found in a mother's blood in prenatal diagnostics. Moreover, investigation of fetal MC might elucidate some complications due to pregnancy such as preeclampsia, or give a new insight into pathogenesis of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, whose clinical manifestation subsides during pregnancy. Furthermore, it is known at present that MC retains for a long time after a child delivery where it occurs both with fetal MC acquired by the woman during pregnancy and with maternal MC in her descendants. Investigations of long-term effects of fetal and maternal MC is a novel, active research, its results indicate both favourable and unfavourable long-term effects of MC.

The present article is a review of available data on maternal or, to be more precise, maternal-fetal microchimerism and described or experimentally proposed its consequences.

Key words: microchimerism, pregnancy.

Введение

Материнский микрохимеризм (МХ) — это присутствие небольшого количества чужеродных клеток или ДНК матери в тканях или кровеносной системе плода и ребенка. Главным образом МХ является следствием обмена клеточным материалом между матерью и плодом во время беременности, и он может длительно сохраняться в организме ребенка. Первым доказательством того, что материнские клетки мигрируют к плоду явилась демонстрация трансплацентарных метастазов меланомы [1, 2].

Обмен клетками от матери к плоду имеет принципиально разные иммунологические последствия, нежели чем обмен от плода к матери, так как проникновение материнских клеток в плод происходит в условиях становления иммунной системы ребенка,

e-mail: info@niidg.ru

в связи с чем организм эмбриона (плода) становится толерантным к чужеродным клеткам матери. Еще в 1953 г. были проведены эксперименты на животных, подтверждающие основополагающую концепцию о приобретении активной невосприимчивости плода. В то время полученные результаты были объяснены с помощью физиологических процессов: «Активно приобретенная толерантность может быть не полностью искусственным явлением. Мы исследуем возможность того, что этот процесс может происходить естественным образом в результате случайной инкорпорации материнских клеток в зародыш во время его нормального развития» [3].

У человека демонстрация этого явления происходит из наблюдений в области трансплантологии. В 1988 г. Ф. Клаас обследовал группу пациентов, нуждающихся в трансплантации почки и получивших большое количество заместительных трансфузий. В попытке найти подходящие трансплантаты для этих пациентов исследователи обнаружили предпочтительную ареактивность на ненаследуемые материнские антигены (NIMA), по сравнению с ненаследуемыми антигенами отца (NIPA). Они предположили, что данная толерантность могла быть вызвана фетальным воздействием на материнские клетки, приведя к «настоящей толерантности, поддерживаемой химеризмом» [4].

К 80-м годам XX в. было признано существование материнского МХ, но исследования ограничивались изучением детей с иммунодефицитами [5]. В 1999 г. было описано длительное присутствие материнского МХ в организмах индивидуумов, не страдающих иммунодефицитными расстройствами, а также в организме здоровых взрослых [6]. Таким образом, двунаправленное движение во время беременности играет основную роль в приобретении фетального МХ матерью и материнского МХ ее потомством.

NIMA–эффект

В сравнении с воздействиями фетальных клеток на здоровье матери, проникновение материнских клеток в организм плода, может повлечь более драматические последствия со стороны здоровья ребенка. Иммунный ответ плода во многом отличается не только от иммунного ответа взрослого, но даже и от ребенка в неонатальном периоде. Это было продемонстрировано еще в середине прошлого века в серии экспериментов, в ходе которых мыши и цыплята подвергались внутриутробному воздействию аллогенных тканей. После рождения по достижению зрелости кожные трансплантаты от доноров такой же породы и другие аллогенные кожные трансплантаты продемонстрировали толерантность к трансплантатам доноров одной породы, воздействию которых подвергались во внутриутробном периоде, и отторжение незнакомых трансплантатов, наводя на мысль об устойчивости и толерантности к антигенам, представленным плоду внутриутробно [3]. Таким образом, приобретение плодом во время беременности материнского МХ может привести к длительной, специфической материнской толерантности или NIMA-эффекту.

Впервые циркулирующие материнские клетки были замечены у ребенка с тяжелым комбинированным синдромом иммунодефицита [5, 7]. Самые первые материалы в поддержку NIMA-эффекта появились в работе Ф. Клаас в 1988 году. У 26 высокосенсибилизированных пациентов, прошедших трансплантацию почек (до которой они получали массивные гемотрансфузии), с помощью серологических тестов было обнаружено HLA несоответствие. Большинство этих несоответствий включало NIMA (15/26), в то время, как только 2/26 составлял ненаследуемый отцовский антиген, или NIPA [4]. Дополнительные исследования, хотя и не все, описывали значимую взаимосвязь между NIMA-эффектом и благополучным исходом трансплантации [8, 9].

В некоторых исследованиях влияние NIMA-эффекта также предполагалось в развитии аутоиммунных заболеваний. Например, исследование, изучавшее пациентов с ревматоидным артритом (РА), не имеющих РА-ассоциированного аллеля, обнаружило значительное повышение NIMA, который содержал опасный аллель, в отличие от NIPA [10]. Похожее наблюдение было опубликовано в отношении сахарного диабета 1 типа [11]. Интересно, что недавно проводимое исследование пациентов с РА, также выявило протективную роль NIMA, несущего в себе РА-протективную HLA последовательность [12]. Как бы то ни было, в других работах, посвященных изучению аутоиммунных заболеваний, однозначная разница между NIMA и NIPA не была найдена. То, что мать может влиять на здоровье своего будущего ребенка, передавая ему наряду с материнским МХ внутриклеточные органеллы и макромолекулы и, прежде всего, микросомальную РНК, было обозначено как «матрилинейное (прослеживаемое по женской линии) неменделевское наследование» [13].

Кинетика материнского МХ

Чтобы исследовать вопросы контаминации материнскими клетками пуповинной крови и их потенциальными эффектами на трансплантацию пуповинной крови, был использован метод FISH, который позволил выделить женские клетки (мононуклеары периферической крови) из пуповинной крови здоровых плодов мужского пола. $СД8^+$ и $СД34^+$ подгруппы также были оценены подобным образом. В целом, 20% образцов были положительными на наличие материнских клеток, которые были обнаружены в неотобранном мононуклеарном пуле или в одной из подгрупп; доля содержания материнских клеток среди собственных мононуклеаров пуповинной крови в целом доходила до 1% [14]. Й. Ло и соавт. (2000) изучали материнский МХ в пуповинной крови, используя ПЦР для оценки индивидуального полиморфизма. Они обнаружили, что 24–42% образцов были позитивны на наличие материнского МХ, с частичной концентрацией $2{,}6\times10^4$ в клеточной фракции, и $3{,}0\times10^3$ в плазме [15, 16].

Долгосрочная персистенция материнского МХ в иммуннологически зрелом организме изучалась в исследовании здоровых индивидуумов и пациентов с системной склеродермией. Выяснилось, что 55% пациентов являются носителями материнского МХ среди мононуклеаров, которые были выделены после однократного забора периферической крови с помощью ПЦР обнаружения индивидуального HLA полиморфизма. Средний возраст обследованных в момент забора крови составлял 28 лет. В этом исследовании были использованы неколичественные методы, поэтому различия в уровнях не могли быть проанализированы; тем не менее, какой-либо разницы в превалировании не наблюдалось как в группе здоровых, так и в группе пациентов со склеродермией [6].

Воздействие специфических HLA аллелей и HLA гистосовместимости на индивидуумов и их матерей было проанализировано в воздействии на материнский МХ. В пуповинной крови, взятой на 26 нед. гестации посредством кардиоцентеза по клиническим показаниям, материнский МХ был обнаружен в 53% образцов. Для пары «мать — плод» было выполнено HLA генотипирование, в ходе которого, обнаружилась связь материнского МХ с материнско-фетальной совместимостью в DRB1 и DQB1 локусах, так же, как и с материнским DQB1*0301 аллелем [17].

Экспериментальные модели на животных показали, что трансфузия родительских лимфоцитов, гомозиготных по главному комплексу гистосовместимости, в организм гетерозиготнго потомка, может привести к возникновению волчано-подобного синдрома у потомка [18]. Опираясь на данное наблюдение, А. Стеванс и соавт. попытались оценить HLA совместимость в паре «мать — сын», обследуя лиц мужского пола, страдающих волчанкой и здоровых мужчин. Они установили, что двунаправленная совместимость по DRB1 была ассоциирована с волчанкой (с вероятностью успешного исхода 5,0). Все вместе эти исследования наводят на мысль о том, что в некоторых случаях материнский МХ может способствовать возникновению волчанки в потомстве женщины [19].

В эксперименте на мышах, проведенном для оценки взаимодействия главного комплекса гистосовместимости и материнского МХ, выяснилось, что уровень материнского МХ был выше в гомозиготном потомстве по сравнению с гетерозиготным [20]. Как и в случае с фетальным МХ, природа получения плодом материнского МХ, вероятно, зависит от контекста гистосовместимости во время беременности, в рамках которого происходит трансплацентарная миграция.

Длительное персистирование материнского МХ и его функциональное значение

Прежде чем обсуждать функциональные возможности материнского МХ, в некоторых исследованиях изучались фетальные и неонатальные ткани, в которых определяли распределение материнских клеток. В фетальных тканях, полученных в результате прерывания беременности по социальным причинам, в результате врожденных аномалий или в случае замершей беременности (14—27 нед. гестации), материнские клетки были обнаружены во множестве тканей и в популяциях мононуклеаров периферической крови плода. В частности, материнский МХ был найден в печени плода, легких, сердце, тимусе, селезенке, почках и надпочечниках, в головном мозге и в гонадах. Клеточные популяции, содержавшие в себе материнский МХ, включали СД3$^+$, СД34$^+$ и СД45$^+$ [21, 22]. Изучение неонатальных тканей дало похожие результаты [23]. Способность клеток материнского МХ дифференцироваться в локальный фенотип органа, в который они мигрировали, подтверждается в работе, посвященной неонатальной волчанке [19], сахарному диабету 1-го типа [24] и ювенильному воспалительному дерматозу [25].

Намного позднее фетального и неонатального периодов, в здоровом зрелом организме было показано длительное присутствие материнского МХ. Он определялся у взрослых (средний возраст обследованных составлял 39 лет) среди циркулирующих Т-клеток (СД3$^+$), В-клеток (СД19$^+$), моноцитов/макрофагов (СД56/СД16$^+$). В этом исследовании 39% всех обследованных индивидуумов хотя бы в одной популяции имели определяемый материнский МХ [26].

Экспериментальные модели на животных могут пролить свет на явление трансплацентарной миграции клеток и функциональность материнского МХ. В эксперименте на крысах движение мезенхимальных стволовых клеток, введенных в материнскую кровеносную систему, проходило через плаценту, находясь в зависимости от плацентарных интегринов и от концентрационного градиента эндотелиального ростового фактора-А. В этом исследовании клетки внедрялись в фетальные ткани и оставались в них в течение нескольких недель [27]. Другие экспериментальные модели подтвердили повсеместность движения клеток от матери к плоду, полагая, что подобная миграция начинается с момента запуска плацентарного кровообращения. Вдобавок, одно исследование, использовавшее бластоцистный перенос специфических маркёров, показало, что распределение материнского МХ изменяется в зависимости от состояния иммунной системы плода. В организме потомка с иммунодефицитом начальная локализация материнского МХ происходит в тимусе, за которой следует дальнейшее широкое распределение микрохимерных материнских клеток внутри организма. В иммуннокомпетентном организме плода клетки материнского МХ располагается преимущественно в костном мозге [28]. В другом исследовании особи мышей женского пола, трансгенных по люциферазе, скрещивались с дикими особями мужского пола, после чего дикое потомство изучалось на предмет люциферазного сигнала (который был приобретен ими посредством материнского МХ). Материнский МХ был обнаружен у 85% мышей и имел широкое распределение в организме с отмеченной наибольшей концентрацией в сердце и легких потомков [29].

Функциональное назначение материнского МХ объясняется трудностями, с которыми столкнулись исследователи в попытке создать мышь с модифицированным геном IL-2, которая должна была являться моделью для изучения и понимания роли IL-2 в развитии тимуса. Попытки создать подобную модель потерпели неудачу вследствие приобретения IL-2-модифицированным плодом материнских IL-2 экспрессирующих клеток. В этой особи возник химеризм к IL-2-модифицированным клеткам и к IL-2-экспрессирующим клеткам, что, в конечном результате, привело к обнаружению в крови IL-2, который предотвращает развитие каких-либо пороков и препятствует объективной оценке модифицированного фенотипа [30].

Терапевтические возможности внутриутробной трансфузии стволовых клеток

Другие исследователи попытались использовать толерантность, развивающуюся при внутриутробной антигенной экспозиции и развитии персистирующего МХ, для лечения некоторых генетических заболеваний. Несколько случаев успешной трансплантации и длительного персистирования после родов клеток донорского МХ были зафиксированы при таких заболеваниях, как гемоглобинопатии и тяжелые иммунодефициты [31]. Тем не менее, исследования как пациентов, так и материалов, полученных из экспе-

риментов на животных, дали противоречивые сведения в отношении эффективности и выполнимости таких методов лечения [32, 33]. Факторы, влияющие на успешный исход внутриутробной трансплантации, включают в себя распределение во времени, донорские характеристики и способ введения. При проведении ранней трансплантации имеется больше шансов приживления трансплантата, вследствие относительной незрелости иммунной системы плода. С другой стороны, венозное введение посредством кордоцентеза является более эффективным методом, чем перитонеальное введение. Были рассмотрены разнообразные донорские источники, включая отцовский костный мозг. Вследствие того, что существует естественное приобретение плодом материнского МХ еще на ранних сроках беременности, успешный трансплантат должен быть более легко доступным с помощью матери в роли донора, таким образом, можно воспользоваться уже установленной ранее толерантностью, возникшей при приобретении материнского МХ, что даст возможность эффективной доставки большей дозы клеток посредством внутривенного введения.

Вред материнского МХ: аллоиммунитет, лежащий в основе аутоиммунных заболеваний

Материнский МХ имеет возможность генерировать аллоиммунный ответ в организме плода, манифестируя классическими симптомами аутоиммунных заболеваний. Описан ребенок, у которого обнаруживались системные аутоиммунные проявления наряду с высоким уровнем материнского МХ, выявленного в популяции СД4$^+$ лимфоцитов [34]. Значительно чаще материнский МХ обнаруживался у женщин с системной склеродермией (СС), причем в мононуклеарах периферической крови. В ходе этого исследования один пациент с тяжелой формой СС, у которого не выявлялся материнский МХ в мононуклеарах периферической крови, умер после аутогенной трансплантации гемопоэтических клеток. Впоследствии в различных органах его организма, включая легкие, сердце и костный мозг, было обнаружено значительное количество материнских клеток [35].

Неонатальный волчаночный сидром является врожденным аутоиммунным заболеванием, сопровождающимся врожденной атривентрикулярной (АВ) блокадой, сыпью, печеночными и гематологическими расстройствами. Несмотря на то, что заболевание ассоциировано со специфическими материнскими антителами, только у небольшой части детей, рожденных от женщин-носителей данных антител, развивается симптоматика, что говорит о необходимости присутствия других важных факторов для развития патогенеза заболевания. А. Стеванс и соавт. (2005) продемонстрировали высокое содержание материнского МХ в тканях сердца пациентов с неонатальным волчаночным синдромом, в отличие от контрольной группы. Большинство выделенных материнских клеток экспрессировали α-актин (маркер кардиомиоцитов) [36]. Исследователи также оценили материнский МХ в периферической крови, взятый у двойней и тройней, дискордантных по неонатальному волчаночному синдрому или врожденной АВ-блокаде. Материнский МХ был найден и у детей, страдающих АВ-блокадой, и у здоровых. В одной семье концентрация материнского МХ в организме ребенка увеличивалась с течением времени, что привело к прогрессированию течения врожденной АВ блокады [37].

Другие аутоиммунные заболевания, которые, главным образом, поражают детей, стали предметами изучения потенциальной роли материнского МХ в развитии аутоиммунных заболеваний, включая воспалительную миопатию и биллиарную атрезию. По сравнению с контрольной группой повышенное количество материнских клеток было найдено в периферической крови и скелетных мышцах при ювенильной воспалительной миопатии и дерматомиозите [38, 39]. Одно исследование не подтвердило связи МХ с терапией метотрексатом [40]. В случае с ювенильным воспалительным кожным заболеванием — лихеноидным питириазом, в пораженных участках кожи были обнаружены более высокие концентрации клеток матери, в сравнении со здоровыми участками кожи того же пациента, а также контрольной группой. В этом исследовании выяснилось, что клетки МХ экспрессируют кератин, что свидетельствует об их дифференцировке в кератиноциты [41]. Биллиарная атрезия — это прогрессирующее заболевание биллиарной системы у детей, которое в США является наиболее частой причиной трансплантации печени в педиатрии. В 2-х исследованиях было обнаружено высокое содержание МХ в тканях печени у данной группы пациентов, и не обнаружено в контрольной группе [42].

Младенческие гемангиомы также были исследованы и не подтвердили связи с МХ [43]. Исследование близнецов показало повышенное содержание МХ в периферической крови при рассеянном склерозе, при сравнении дизиготных пораженных близнецов с их непораженными однояйцевыми близнецами было выявлено большее преобладанием МХ в монозиготных парах близнецов, конкордантных по данному заболеванию [44].

Польза материнского МХ: восстановление тканей или совместный вклад?

Большее преобладание и концентрация МХ в периферической крови и тканях в момент заболевания могут быть интерпретированы различными способами. Один вариант рассматривает МХ как патогенетически необходимый фактор в развитии заболевания, например, как в реакции эффекторных клеток против тканей хозяина. Другое возможное объяснение также лежит в области патогенеза: дифференцированные клетки материнского происхождения могут являться мишенями для иммунологических атак. Однако существуют и положительные объяснения роли МХ. Так, теоретически материнские по происхождению клетки вторично могут мигрировать в пораженный орган и способствовать восстановлению тканей.

Таким образом, обмен материалом между плодом и матерью является двунаправленным процессом, но последствия внутриутробного приобретения плодом материнского МХ фундаментально отличаются от приобретения матерью фетального МХ в зрелом состоянии организма. Вследствие того, что подобное влияние осуществляется в период раннего развития иммунной системы плода, первоначальным ответом иммунной системы является развитие специфической толерантности к материнским антигенам. Длительная персистенция материнских клеток отражает

всю важность матрилинейных влияний на здоровье плода, которые могут видоизменять иммунные функции и реактивность, реализуясь посредством негенетического приобретения клеточного и субклеточного материала. Как и фетальный МХ, материнский МХ, — достаточно частое явление, имеющее, по всей видимости, как вредные, так и полезные воздействия на организм хозяина и обладающее способностью воздействия на дифференцировку и функциональные возможности клеток хозяина. Дальнейшее расширение нашего понимания уникальной толерогенной природы фетального ответа на воздействие материнского МХ может иметь важную терапевтическую значимость.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Reynolds A.G. Placental metastasis from malignant melanoma; report of a case. Obstet. Gynecol. 1955; 6: 205–9.
2. Freedman W.L., McMahon F.J. Placental metastasis. Review of the literature and report of a case of metastatic melanoma. Obstet. Gynecol. 1960; 6: 550–60.
3. Burlingham W.J., Grailer A.P., Heisey D.M. et al. The Effect of Tolerance to Noninherited Maternal HLA Antigens on the Survival of Renal Transplants from Sibling Donors. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1657–64.
4. Claas F.H.J., Gijbels Y., Vandervelden-Demunck J., Rood J.J.V. Induction of B Cell Unresponsiveness to Noninherited Maternal HLA Antigens during Fetal Life. Science 1988; 241: 1815–7.
5. Pollack M.S., Kirpatrick D., Kapoor D. et al. Identification by HLA typing of intrauterine derived maternal T cells in four patients with severe combined immunodeficiency. N. Engl. J. Meo. 1982; 307: 662–6.
6. Maloney S., Smith A., Furst D.E. et al. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. 1999; J. Clin. Invest. 104: 41–7.
7. Geha R.S., Reinherz E. Identification of circulating maternal T and B lymphocytes in uncomplicated severe combined immunodeficiency by HLA typing of subpopulations of T cells separated by the fluorescence-activated cell sorter and of Epstein Barr virus-derived B cell lines. J. Immunol. 1983; 130: 2493–5.
8. Burlingham W.J., Grailer A.P., Heisey D.M. et al. The Effect of Tolerance to Noninherited Maternal HLA Antigens on the Survival of Renal Transplants from Sibling Donors. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1657–64.
9. Stern M., Ruggeri L., Mancusi A. et al. Survival after T-cell depleted haploidentical stem cell transplantation is improved using the mother as donor. Blood 2008; 1: 135–45.
10. Tenwolde S., Breedveld F.C., Devries R.R. et al. Influence of non-inherited maternal HLA antigens on occurrence of rheumatoid arthritis. Lancet 1993; 3: 200–2.
11. Pani M.A., Vanautreve J., Vanderauwera B.J. et al. Non-transmitted maternal HLA DQ2 or DQ8 alleles and risk of Type I diabetes in offspring: the importance of foetal or post partum exposure to diabetogenic molecules. Diabetologia 2002; 45: 1340–3.
12. Fernandes R.J., Deheer E., Bruijn J.A., Bajema I.M. Chimerism in Kidneys, Livers and Hearts of Normal Women: Implications for Transplantation Studies. Am. J. Transpl. 2005: 1495–502.
13. Maurel M.C., Kanellopoulos-Langevin C. Heredity-Venturing beyond genetics. Biol. Reprod. 2008, 79: 2–8.
14. Lo Y.M., Lo E.S., Watson N. et al. Two-way cell traffic between mother and fetus: biologic and clinical implications. Blood 1996; 8: 4390–5.
15. Lo Y., Lau T., Chan L. et al. Quantitative analysis of the bidirectional fetomaternal transfer of nucleated cells and plasma DNA. Clin. Chem. 2000; 46(9): 1301–9.
16. Berry S.M., Hassan S.S., Russell et al. Association of maternal histocompatibility at Class II loci with maternal microchimerism in the fetus. Pediatr. Res. 2004; 56: 73–8.
17. Portanova J.P., Kotzin B.L. Lupus-like autoimmunity in murine graft-versus-host disease. Concepts Immunopathol. 1988; 6: 119–40.
18. Stevens A.M., Tsao B.P., Hahn B.H. et al. Maternal HLA class II compatibility in men with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2005; 52: 2768–73.
19. Kaplan J., Land S. Influence of Maternal-Fetal Histocompatibility and MHC Zygosity on Maternal Microchimerism. J. Immunol. 2005; 174: 7123–8.
20. Gotherstrom C., Johnsson A.M., Mattsson J. et al. Identificantion of maternal hematopoietic cells in a 2nd-trimester fetus. Fetal Diagn. Ther. 2005; 20: 355–8.
21. Johnson K.L., McAundon T.E., Mulcahy E., Bianchi D.W. Microchimerism in a female patient with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2001; 44: 210–11.
22. Srivatsa B., Srivatsa S., Johnson K.L. et al. Microchimerism of presumed fetal origin in thyroid specimens from women: a case-control study. Lancet 2001; 358: 2034–8.
23. Nelson J.L., Gillespie K.M., Lambert N.C. et al. Maternal microchimerism in peripheral blood in type 1 diabetes and pancreatic islet beta cell microchimerism. PNAS USA 2007; 104: 1637–42.
24. Khosrotehrani K., Johnson K.L., Guegan S. et al. Natural history of fetal cell microchimerism during and following murine pregnancy. J. Reprod. Immunol. 2005; 6: 1–12.
25. Loubiere L.S., Lambert N.C., Flinn L.J. et al. Maternal microchimerism in healthy adults in lymphocytes, monocyte/macrophages and NK cells. LabInvestm/2006, 86: 1185–1192.
26. Chen C.P., Lee M.Y., Huang J.P. et al. Trafficking of Multtpotent Mesenchymal Stromal Cells from Maternal Circulation Through the Placenta Involves Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 and Integrins. Stem Cells 2008; 26: 550–61.
27. Piotrowski P., Croy B.A. Maternal cells are widely distributed in murine fetuses in utero. Biol. Reprod. 1996; 54: 1103–10.
28. Su E.C., Johnson K.L., Tighiouart H., Bianchi D.W. Murine Maternal Cell Microchimerism: Analysis Using Real-Time PCR and in vivo Imaging. Biol. Reprod. 2008; 78: 883–7.
29. Wrenshall L.E., Stevens E.T., Smith D.R., Miller J.D. Maternal microchimerism leads to the presence of interleukin-2 in interleukin-2 knock out mice: Implications for the role of interleukin-2 in thymic function. Cell Immuno. 2007; 245: 80–90.
30. Surbek D.V., Gratwohl A., Holzgreve W. In utero hematopoietic stem cell transfer: current status and future strategies. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1999; 85: 109–15.
31. Garbuzva-Davis S., Gografe S.J., Sanberg C.D. et al. Maternal transplantation of human umbilical cord blood cells provides prenatal therapy in Sanfilippo type B mouse model. FASEB J. 2006; 20(3): 485–7.
32. Carrier E., Gilpin E., Lee T.H. et al. Microchimerism does not induce tolerance after in utero transplantation and may lead to the development of alloreactivity. J. Lab. Clin. Med. 2000; 136: 224–35.
33. Kowalzick L., Artlett C., Thiss K. et al. Chronic graft-versus-host-disease-likedermopathy in a child with $CD4^+$cell microchimerism. Dermatology 2005; 210(1): 68–71.
34. Lambert N.C., Erickson T.D., Yan Z. et al. Quantification of maternal microchimerism by HLA-specific real-time polymerase chain reaction: Studies of healthy women and women with scleroderma. Arthritis Rheum. 2004; 50: 906–14.
35. Stevens A.M., Hermes H.M., Rutledge J.C. et al. Myocardial-tissue-specific phenotype of maternal microchimerism in neonatal lupus congenital heart block. Lancet 2003; 362: 1617–23.
36. Stevens A.M., Hermes H.M., Lambert N.C. et al. Maternal and sibling microchimerism in twins and triplets discordant for neonatal lupus syndrome-congenital heart block. Rheumatology 2005; 44: 187–91.
37. Artlett C.M., Ramos R., Jiminez S.A. et al. Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Lancet 2000; 356: 2155–6.
38. Reed A.M., Picornell Y.J., Harwood A., Kredish D.W. Chimerism in children with juvenile dermatomyositis. Lancet 2000; 356: 2156–7.
39. Artlett C.M., Miller F.W., Rider L.G. et al. Persistent maternally derived peripheral microchimerism is associated with the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Rheumatology 2001; 40: 1279–84.
40. Khosrotehrani K. Mery L., Aractingi S. et al. Absence of fetal cell microchimerism in cutaneous lesions of lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis. 2005, 64: 159–60.
41. Kobayashi H., Tamatani T., Tamura T. et al. Maternal microchimerism in biliary atresia. J. Pediatr. Surg. 2007; 42: 987–91.
42. Regnier S., Dupin N., Danff C.L. et al. Endothelial cells in infantile haemangiomas originate from the child and not from the mother (a fluorescence in situ hybridization-based study). Br. J. Dermatol. 2007; 157: 158–60.
43. Willer C.J., Herrera B.M., Morrison K.M.E. et al. Association between microchimerism and multiple sclerosis in Canadian twins. J. Neuroimmunol. 2006; 179: 145–51.

Поступила 01.06.2011