

РОЛЬ ФЕТАЛЬНОГО МИКРОХИМЕРИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е. В. Бубович, А. Ю. Зименко

Цель – определить роль микрохимеризма в патогенезе иммунных системных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия) на основании анализа данных доказательной медицины, приведенных в литературе. **Материал и методы.** Проведено изучение научной российской и зарубежной литературы в электронных источниках Springer, Scopus, eLIBRARY.RU, Web of Science, MEDLINE, PubMed Central, BioMed Central с глубиной поиска 8 лет. Поиск проводился по ключевым словам: микрохимеризм, реакция «трансплантат против хозяина», системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия. Выявлены 35 современных публикаций, материалы из 22 источников были включены в данный анализ, из них 6 проспективных и 12 ретроспективных исследований. **Результаты.** Фетальный микрохимеризм остается далеко не изученным феноменом, и до сих пор неясно, как фетальные клетки в материнском организме проходят дифференцировку и поражают органы и ткани при системных заболеваниях. Не выяснена также роль микрохимерных клеток в патогенезе иммунологических реакций системных заболеваний, протекающих по типу «трансплантат против хозяина», и их проявлении.

Ключевые слова: фетальный микрохимеризм, реакция «трансплантат против хозяина», системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия.

ВВЕДЕНИЕ

Конец XX века был ознаменован рядом научных исследований в молекулярной биологии, что послужило основанием для возникновения новых теорий и перспективных исследований в области репродуктивной иммунобиологии, иммуногенетики и аутоиммунной патологии. Одной из таких теорий является новый феномен – микрохимеризм (MX), который определяется как присутствие небольшой популяции генетически чужеродных клеток в организме человека, способных к длительной персистенции и приживлению. Это означает, что микрохимерные клетки способны к воспроизводству и дифференцировке. Количество микрохимерных клеток в организме человека определяется в очень малых концентрациях в соотношении примерно одна микрохимерная клет-

ка к одному миллиону собственных клеток человека. По данным ряда авторов, небольшое количество микрохимерных клеток депонируется в тканях различных органов [1].

Согласно литературным данным микрохимеризм можно рассматривать как одно из ключевых звеньев патогенеза аутоиммунных системных заболеваний, в процессе которого происходит повреждение соединительной ткани. Предполагается, что чужеродные микрохимерные клетки способны вызывать иммунную реакцию по типу «трансплантат против хозяина» [2]. Появление микрохимерных клеток в организме человека обусловлено двусторонним клеточным обменом через плацентарный барьер между матерью и плодом даже во время нормально протекающей

THE ROLE OF FETAL MICROCHIMERISM IN THE PATHOGENESIS OF SYSTEMIC DISEASES

E. V. Bubovich, A. Yu. Zimenko

The aim of the study is to determine the role of microchimerism in the pathogenesis of systemic autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma) according to the analysis of evidence-based medicine data and literature review. **Material and methods.** The study of scientific Russian and foreign literature in such databases as Springer, Scopus, eLIBRARY.RU, Web of Science, MEDLINE, PubMed Central, BioMed Central for the last 8 years is made. The following keywords were used in the literary search: microchimerism, graft-versus-host disease, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, systemic scleroderma. The 35 current publications have been identified; information from 22 resources was included in the analysis; there are 6 prospective and 12 retrospective studies among them. **Results.** Fetal microchimerism is insufficiently studied. It is still unclear how fetal cells undergo differentiation within the mother and affect organs and tissues in systemic diseases. The role of microchimeric cells in the pathogenesis of immunological reactions of systemic diseases proceeding in a "graft-versus-host" type and their manifestation has not been identified yet.

Keywords: fetal microchimerism, graft-versus-host reaction, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, systemic scleroderma.

беременности. Такой способ проникновения микрохимерных клеток в организм матери может объяснять причину развития системных заболеваний у женщин репродуктивного возраста и частую манифестацию их в послеродовом периоде [3].

Таким образом, в последние годы в клинической медицине все чаще в качестве основной причины развития аутоиммунных системных заболеваний рассматривают такой феномен, как микрохимеризм, что, безусловно, требует проведения фундаментальных исследований по изучению миграции, локализации, дифференцировки и функций микрохимерных клеток.

Цель – по сведениям литературных источников определить роль микрохимеризма в патогенезе иммунных системных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия) на основании анализа данных доказательной медицины.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено изучение научной российской и зарубежной литературы в электронных источниках Springer, Scopus, eLIBRARY.RU, Web of Science, MEDLINE, PubMed Central, BioMed Central с глубиной поиска 8 лет. Поиск проводился по ключевым словам: микрохимеризм, реакция «трансплантат против хозяина», системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлены 35 современных публикаций, материалы из 22 двух источников были включены в данный анализ, из них 6 проспективных и 12 ретроспективных исследований.

Организм человека является мультихимерным, так как в течение жизни способен накапливать в себе множество чужеродных клеток, в том числе попавших в организм внутриутробно от матери. Фетальные клетки попадают в материнский организм во время беременности, и их количество увеличивается в течение всего периода беременности. Причем материнский организм способен накапливать в себе фетальные микрохимерные клетки от всех беременностей, вне зависимости от того, чем они завершились (выкидыш, аборт, роды). Поскольку процесс обмена клеток между матерью и плодом является двунаправленным, то мать может передавать своему ребенку не только свои клетки, но и клетки от предыдущих беременностей [4] (рис. 1).

В связи с этим различают два вида микрохимеризма: материнский и фетальный. Материнский микрохимеризм (МКХ) представляет собой наличие небольшого количества материнских клеток в тканях и кровеносной системе сначала плода, а затем ребенка и взрослого. Фетальный микрохимеризм рассматривается как наличие клеток ребенка, содержащих ДНК отца, в различных тканях матери. Данные клетки у женщины могут как депонироваться, так и персистировать в течение многих лет или всей жизни.

Проникновение фетальных клеток в организм беременной женщины происходит достаточно рано, уже на 4–6 неделе гестации, а количество фетальной ДНК в кровотоке матери увеличивается со сроком беременности и особенно во время родов [5].

Предположительно, исходно фетальные микрохимерные клетки являются недифференцирован-

ными, стволовыми, так как они способны длительно циркулировать в организме матери и заселять различные органы и ткани женщины, например, такие как тимус и костный мозг. Подобная длительная циркуляция микрохимерных клеток в организме женщины обусловлена их частичной генетической совместимостью. В дальнейшем они способны пролиферировать и проходить дифференцировку с последующей экспрессией различных типов антигенов, характерных для соответствующих тканей, и инициировать различные процессы. На сегодняшний день существуют три основные гипотезы о роли фетальных клеток в материнском организме: первая гипотеза – фетальные клетки являются причиной развития воспалительной реакции, которая может вызвать повреждение материнской ткани по типу аутоиммунных процессов; вторая – эмбриональные клетки выполняют защитную роль, участвуют в репаративных процессах тканей матери; третья – эмбриональные клетки находятся в депо гемопоэтических тканей и не влияют на здоровье матери [6].

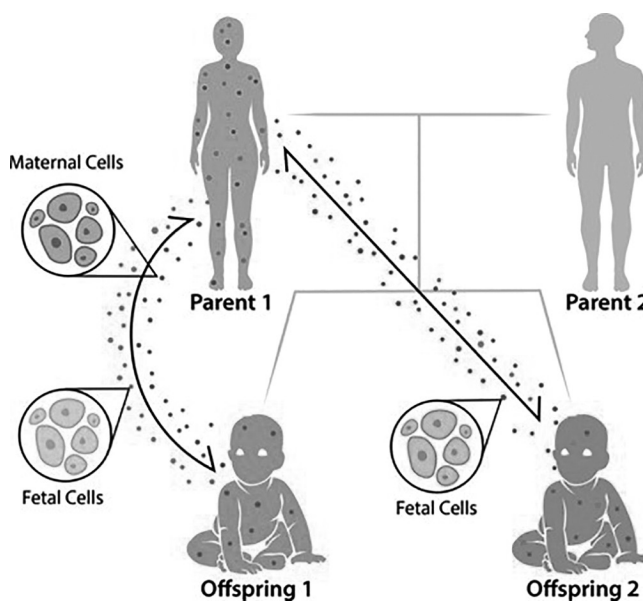


Рис. 1. Двухнаправленный процесс обмена микрохимерными клетками во время беременностей [7]

Микрохимерные клетки могут обнаруживаться в организме женщины в различных тканях и органах в разных концентрациях. Так, по данным зарубежного исследования E. Rijnink, M. Penning «Tissue microchimerism is increased during pregnancy: a human autopsy study» [8], в тканях 26 умерших во время беременности и в течение одного месяца после родов женщин было выявлено следующее распределение микрохимерных клеток: наибольший уровень микрохимеризма был определен в легких, затем концентрация их снижалась в такой последовательности: в селезенке, печени, почках, головном мозге и сердце. У пациенток с системной склеродермией, системной красной волчанкой и ревматоидным артритом фетальные клетки чаще обнаруживались в крови и местах воспаления: в ревматоидных узелках и в воспаленных участках тканей кожи. Однако точно не известно, связаны ли эти заболевания с активной миграцией фетальных клеток из крови в поврежденную ткань, или присутствие фетальных клеток способствует заболеванию.

Возможные механизмы миграции. Процесс транспорта клеток осуществляется через фетоплацентарный комплекс в двух направлениях, хотя сам механизм клеточного обмена через плацентарный барьер до сих пор не ясен. У человека отмечается гемохориальный тип строения плаценты, поскольку fetalная и материнская кровь циркулируют отдельно друг от друга в пределах плодной части плаценты. Слой трофобласта формирует плацентарный барьер между материнской кровью и тканями плода, в котором именно клетки трофобласта служат границей между кровеносной системой плода и кровеносной системой матери, в связи с чем плацента является богатым источником fetalных стволовых клеток (рис. 2). Такие процессы, как плацентарные кровотечения, естественные или ятрогенные повреждения ворсинок трофобласта, являются причинами повышенного клеточного обмена между организмом матери и плодом [9].

Существует ряд предположений о способах миграции fetalных клеток в кровоток матери через плацентарный барьер. По данным одной теории, микрохимерные клетки представлены клетками трофобласта, которые перемещаются через стенки пла-

центарных сосудов при их микротравматическом разрыве или их повышенной проницаемости, такие процессы чаще развиваются при патологическом течении беременности [10].

Согласно другой теории, клетки-предшественники (стволовые клетки) преодолевают плацентарный барьер с помощью трансмиграционного механизма, в котором участвуют молекулы адгезии группы бета-2 интегрины, обеспечивающие адгезию лейкоцитов к эндотелию и клеткам иммунной системы. Представителем данной группы является комплекс CD11/C18-LFA-1 (группа поверхностно-клеточных рецепторов, осуществляющих адгезию лейкоцитов между собой и к межклеточному матриксу), который экспрессируется на поверхности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов после активации их провоспалительными медиаторами, включая фактор активации тромбоцитов и лейкотриенов. LFA-1 представляет собой мембранный белок-рецептор, который после активации взаимодействует с молекулой межклеточной адгезии 1-го типа – ICAM-1 на поверхности клеток эндотелия, экспрессируемой клеточным слоем эндотелия плодных капилляров, тем самым способствуя миграции fetalных клеток [11].

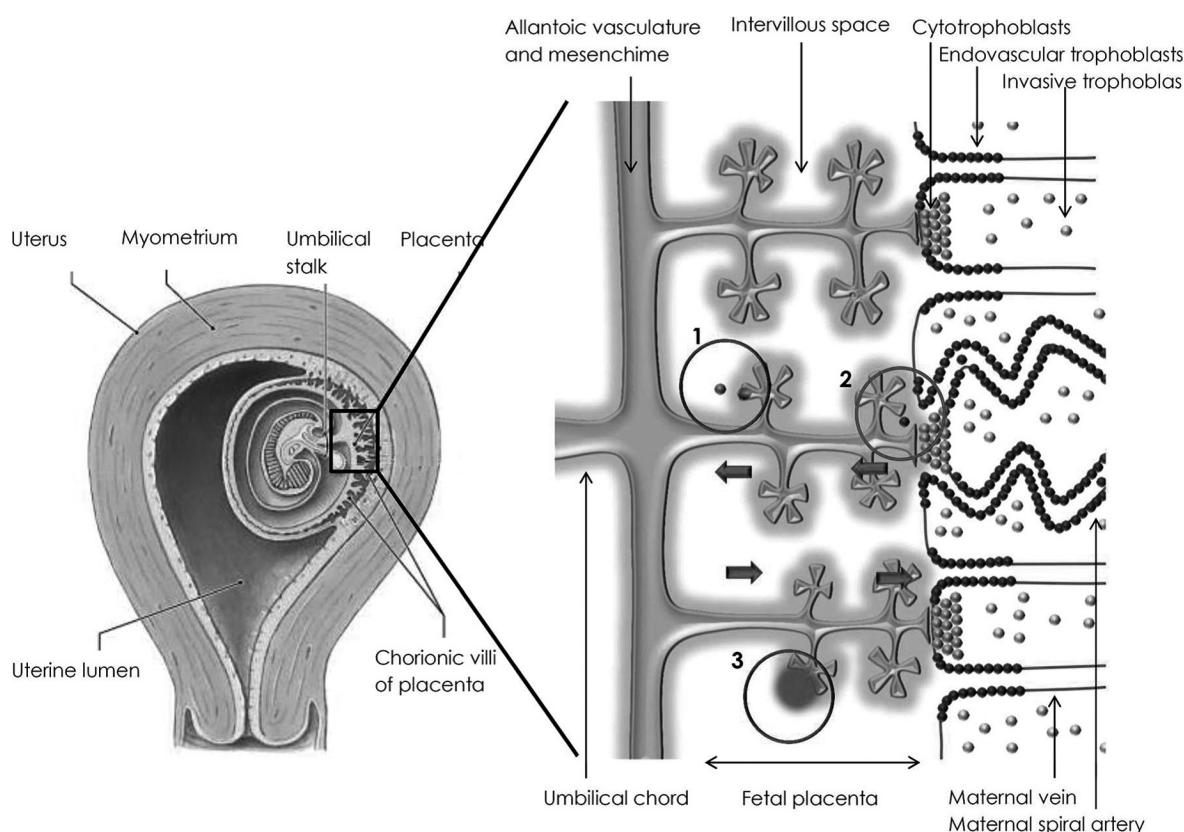


Рис. 2. Схематическое изображение структуры плаценты человека.

Возможные механизмы переноса клеток от плода к матери:

- 1 – перемещение трофобласта из материнских сосудов и межклеточного пространства; 2 – микротравматические кровоизлияния; 3 – клеточная адгезия и трансмиграция через плацентарный барьер [7]

Также существует предположение, что молекула адгезии – тромбоцитарно-эндотелиальная адгезивная молекула 1-го типа (PECAM-1), принадлежащая семейству иммуноглобулинов, экспрессируемая клеточным слоем эндотелия плодных капилляров, – способствует миграции fetalных клеток через эндотелий fetalных капилляров. Эта молекула адгезии играет важную

роль в интегринопосредованной адгезии и эндотелиальной трансмиграции нейтрофилов и стволовых гемопоэтических клеток (CD34+) [12].

Учитывая, что природа происхождения fetalных клеток неизвестна, вероятнее всего существуют различные механизмы их перемещения.

Ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ) являются аутоиммунными заболеваниями с более высокой распространенностью среди женщин (3: 1 у женщин и мужчин при РА и 9:1 при СКВ соответственно). Причина заболеваний до сих пор остается неясной. Однако все больше авторов указывают на связь между последней беременностью и развитием аутоиммунного заболевания [13].

Системная красная волчанка (СКВ) – представляет собой системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [14].

По данным авторов Amy M. Boddy, Angelo Fortunato [11], у пациенток с выявленным микрохимеризмом СКВ развивалась в среднем в возрасте 42,6 лет, и это на 7 лет раньше, чем у пациенток с таким системным заболеванием, но без выявления микрохимеризма. А само заболевание развивалось в среднем через 24,0 года после рождения первого сына.

На сегодняшний день патогенез СКВ до конца не изучен, однако известно, что повреждение тканей при СКВ опосредовано аутоантителами и циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК). У 95 % пациентов обнаруживаются аутоантитела, которые воспринимают фрагменты собственных клеток организма как «чужие». Центральную роль в патогенезе СКВ отводят В-клеткам, производящим аутоантитела. Предполагается, что развитие патогенеза СКВ заключается во взаимодействии микрохимерных «генетически чужеродных» клеток и генов восприимчивости, что приводит к ненормальному иммунному ответу, который включает в себя гиперактивацию Т-хелперов для сверхактивных В-клеток как поликлональной активацией, так и антигенной стимуляцией обоих типов клеток. Результатом ненормального иммунного ответа является продукция аутоантител, которые направлены на ядерные, цитоплазматические и мембранные антигены. Причем некоторые из них формируют иммунные комплексы «антиген – антитело», которые циркулируют в крови и оседают в коже, почках, на серозных мембранах внутренних органов (сердце, легкие, почки и др.), тем самым инициируя синтез провоспалительных цитокинов – интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10) – и вызывая воспалительные реакции [15].

Клинически у пациентов с микрохимеризмом наиболее часто встречался синдром Шегрена (в 80 % случаев), за которым следовал артрит (в 60 % случаев); нарушения центральной нервной системы, равно как и поражение почек, отмечались у 20 %. Необходимо отметить, что у пациенток без выявления микрохимеризма процент поражения органов имел отличия. Поражения суставов преобладало и составило 70 % случаев, затем следовали кожа (60 %), центральная нервная система (30 %) и синдром Шегрена (20 %) [13].

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов.

Предполагается, что этиология ревматоидного артрита может быть связана с провокацией аутоиммунного процесса у людей с определенными генами глав-

ного комплекса гистосовместимости, человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA). Гены комплекса HLA принимают участие в иммунном ответе, презентуя антигены Т-лимфоцитам, что приводит к их активации. Ревматоидный артрит ассоциируется с носительством генов с локусами HLA-DR1 и HLA-DR4 – их выявляют практически в 90 % случаев. Существует предположение, что при взаимодействии микрохимерных клеток с генами восприимчивости системы HLA происходит ненормальный иммунный ответ, который включает в себя гиперактивацию Т- и В-клеток [16].

При РА в иммунном ответе преобладает синтез провоспалительных цитокинов, среди них центральное место занимает фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), интерлейкин-1 и интерлейкин-6, индуцирующие синтез медиаторов, которые поддерживают воспаление и способствуют разрушению суставов. Под воздействием цитокинов формируется валик грануляционной ткани – паннус, который инфильтрирован клетками, участвующими в воспалении, в результате происходит деформация суставной поверхности и разрушение суставного хряща [17].

Избыточный синтез ФНО-альфа способствует переходу острого процесса в хронический, а также запускает аутоиммунные процессы в организме. После запуска ненормального иммунного ответа В-лимфоциты под влиянием нарушений в иммунной системе вырабатывают измененный иммуноглобулин, в ответ на это плазматическими клетками суставной оболочки вырабатывается ревматоидный фактор (РФ). В результате соединения РФ и иммуноглобулина образуются иммунные комплексы, оседающие в соединительной ткани. Иммунные комплексы активируют комплемент и откладываются не только в синовиальной оболочке суставов, но и в сосудах. Внесуставные изменения обусловлены оседанием иммунных комплексов на сосудистых стенках, что объясняет поражение других органов [18].

Ряд зарубежных авторов указывают, что у пациенток с РА заболевание развивается в среднем через 18,7 лет после рождения первого сына. При этом пациентки с двумя или более сыновьями имели более высокую частоту микрохимеризма, чем пациентки с одним сыном [13].

Системная склеродермия (ССД) – аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки), в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [19].

Этиология ССД до сих пор изучена недостаточно. ССД является уникальной природной моделью генерализованного фиброза. Центральное место в патогенезе ССД занимает повышенное коллагено- и фиброобразование, что определяет нозологическую специфику заболевания [20]. В основе механизма развития ССД лежит склеродермическая васкулопатия, что является характерным и ранним проявлением данного заболевания. Предполагается, что при попадании в организм матери микрохимерных клеток происходит нарушение иммунитета подобно реакции «трансплантат против хозяина», что подтверждается развитием «склеродермоподобных» проявлений у некоторых пациентов после пересадки костного мозга. При болезни «трансплантат против хозяина» донорские

клетки атакуют реципиента после аллогенной трансплантации стволовых клеток костного мозга. Оба заболевания характеризуются поражением кожи, легких и пищевода и интенсивным фиброзом [21].

Развитие данной реакции сопровождается повышением уровня мономерного трансмембранного гликопротеина надсемейства Ig (CD4+) и В-лимфоцитов и развитием реакции гиперчувствительности, которая приводит к образованию аутоантител и циркуляции иммунных комплексов, а также нарушению микроциркуляции и фиброобразованию. На ранних стадиях заболевания в пораженной коже обнаруживают инфильтраты, состоящие из активированных (экспрессирующих Ag HLA-DR) Т-лимфоцитов, которые локализуются вокруг сосудов и в местах наибольшего развития соединительной ткани. Активированные Т-лимфоциты синтезируют цитокины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-альфа и др.), которые стимулируют пролиферацию фибробластов и синтез коллагена I и III типов. По данным зарубежного исследования J. Di Cristofaro и др. [22], растворимая экспрессия HLA-G обратно пропорционально коррелирует с уровнем микрохимеризма плода в периферической крови у женщин со склеродермией. Также более низкая экспрессия HLA-G коррелирует с более высокими уровнями мужского микрохимеризма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа ряда проведенных исследований можно сделать вывод, что фетальные клетки проникают в организм матери в виде недифференцированных – стволовых клеток. Эти клетки на протяжении многих лет находятся в интактном состоянии в депо различных органов и тканей. При нарушении функций иммунной системы происходит активация фетальных клеток с последующей их дифференцировкой. Эти уже зрелые и специфичные клетки активируют иммунную систему (Т- и В-лимфоциты) с последующим образованием комплекса «антиген – антитело» и активацией провоспалительных интерлейкинов, системы комплемента. Извращенная реакция иммунной системы схожа с течением реакции «трансплантат против хозяина», которая развивается при пересадке аллогенного костного мозга. Основными мишенями являются соединительная, костная и хрящевая ткань. А летальный исход наступает, как правило, при поражении почек, легких и сердца. Таким образом, изучение механизма развития системного заболевания с участием микрохимерных клеток, а также их специфики и дифференцировки позволит лучше понимать патогенез клинических проявлений данных расстройств и своевременно назначать патогенетическую терапию, направленную на коррекцию иммунной реактивности организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев А. Г., Мареева Ю. М. Материнский микрохимеризм и его клиническое значение // Педиатрия. 2011. № 4. С. 6–11.
2. Румянцев А. Г., Курцер М. А., Мареева Ю. Б., Мисюрин А. В., Румянцев С. А., Устюгов А. Ю. Клиническое значение материнского микрохимеризма у детей // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011. № 2. С. 10–14.
3. Dierselhuis M. P., Jankowska-Gan E., Blokland E., Pool J., Burlingham W. J., van Halteren A. G. S., Goulmy E. HY Immune Tolerance is Common in Women without Male Offspring // PLOS ONE. 2014. P. 1–10. DOI: 10.1371/journal.pone.0091274.
4. Сабанова Е. А., Платонова Н. М., Мельниченко Г. А. Микрохимеризм и патология щитовидной железы: перспективы дальнейшего изучения // Клинич. и эксперимент. тиреоидология. 2014. № 4. С. 34–40.
5. Chhabra A. Y., Chmait R. H., Cirello V., Crooks K. Chimerism. A Clinical Guide // Springer Nature, 2018.
6. Anzalone R., Atala A., Atkinson K., Baba K. A book Perinatal Stem Cells // Springer, 2014.
7. Cismaru A., Pop L., Berindan-Neagoe I. Incognito: Are Microchimeric Fetal Stem Cells that Cross-Placental Barrier Real Emissaries of Peace? // Stem Cell Reviews and Reports. 2018. P. 632–641. DOI:10.1007/s12015-018-9834-9.
8. Rijnink E., Penning M., Wolterbeek R., Wilhelmus S., Zandbergen M., van Duinen S. G., Schutte J., Bruijn J. A., Bajema I. M. Tissue Microchimerism is Increased During Pregnancy: a Human Autopsy Study // Molecular Human Reproduction. 2015. Vol. 0, No. 0. P. 1–8.
9. Румянцев А. Г., Курцер М. А., Мареева Ю. М., Мисюрин А. В., Румянцев С. А., Устюгов А. Ю. Клиническое значение фетального микрохимеризма у матери // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2012. Т. VII, № 2. С. 103–111.

REFERENCES

1. Rumyantsev A. G., Mareeva Y. M. Materinskii mikrokhimerizm i ego klinicheskoe znachenie // Pediatria. 2011. No. 4. P. 6–11. (In Russian).
2. Rumyantsev A. G., Kurtser M. A., Mareeva Yu. B., Misiurin A. V., Rumyantsev S. A., Ustiugov A. Yu. Klinicheskoe znachenie materinskogo mikrokhimerizma u detei // Kletochnaia transplantologiya i tkanevaia inzheneriya. 2011. No. 2. P. 10–14. (In Russian).
3. Dierselhuis M. P., Jankowska-Gan E., Blokland E., Pool J., Burlingham W. J., van Halteren A. G. S., Goulmy E. HY Immune Tolerance is Common in Women without Male Offspring // PLOS ONE. 2014. P. 1–10. DOI: 10.1371/journal.pone.0091274.
4. Sabanova E. A., Platonova N. M., Mel'nichenko G. A. Microchimerism and Thyroid Disorders: Current Knowledge and Future Prospects // Clinical and Experimental Thyroidology. 2014. No. 4. P. 34–40. (In Russian).
5. Chhabra A. Y., Chmait R. H., Cirello V., Crooks K. Chimerism. A Clinical Guide // Springer Nature, 2018.
6. Anzalone R., Atala A., Atkinson K., Baba K. A book Perinatal Stem Cells // Springer, 2014.
7. Cismaru A., Pop L., Berindan-Neagoe I. Incognito: Are Microchimeric Fetal Stem Cells that Cross-Placental Barrier Real Emissaries of Peace? // Stem Cell Reviews and Reports. 2018. P. 632–641. DOI:10.1007/s12015-018-9834-9.
8. Rijnink E., Penning M., Wolterbeek R., Wilhelmus S., Zandbergen M., van Duinen S. G., Schutte J., Bruijn J. A., Bajema I. M. Tissue Microchimerism is Increased During Pregnancy: a Human Autopsy Study // Molecular Human Reproduction. 2015. Vol. 0, No. 0. P. 1–8.
9. Rumyantsev A. G., Kurcer M. A., Mareeva Yu. M., Misjurin A. V., Roumiantsev S. A., Ustjugov A. Yu. Clinical Significance of the Fetal Microchimerism for Mother // Kletochnaia transplantologiya i tkanevaia inzheneriya. 2012. Vol. VII, No. 2. P. 103–111. (In Russian).

10. Чурилов Л. П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. 656 с.
11. Boddy A. M., Fortunato A., Wilson Sayres M., Aktipis A. Fetal Microchimerism and Maternal Health: A Review and Evolutionary Analysis of Cooperation and Conflict Beyond the Womb // *BioEssays*. 2015. № 37. P. 1106–1118.
12. Liptak N., Hoffmann O. I., Kerekes A., Iski G., Ernszt D., Kvell K., Hiripi L., Bosze Z. Monitoring of Venus Transgenic Cell Migration During Pregnancy in Non-Transgenic Rabbits // *Transgenic Res*. 2017. P. 291–299. DOI 10.1007/s11248-016-9994-9.
13. Kekow M., Barleben M., Drynda S., Jakubiczka S., Kekow J., Brune T. Long-term Persistence and Effects of Fetal Microchimerisms on Disease Onset and Status in a Cohort of Women with Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus // *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013. P. 1–8. DOI 10.1186/1471-2474-14-325.
14. Насонов Е. Л., Насонова В. А. Ревматология : нац. рук. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 720 с.
15. Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Системная патология соединительной ткани : рук. для врачей. СПб : ЭЛБИ-СПб, 2014. 368 с.
16. Brumfield B. "Suicide Handshakes" Kill Precursor T Cells that Pose Autoimmune Dangers Posted // *Georgia Institute of Technology*. 2018. November 12.
17. Nelson J. L., Lambert N. C. Forward and Reverse Inheritance – the Yin and the Yang // *Nature Reviews Rheumatology*. 2017. № 13 (7). P. 396–397.
18. Stahlberg A., El-Heliebi A., Sedlmayr P., Kroneis T. Unravelling the biological secrets of microchimerism by single-cell analysis // *Briefings in Functional Genomics*. 2018. № 17 (4). P. 255–264.
19. Chakravarty E. Pre-disease Pregnancy Complications and Systemic Sclerosis: Pathogenic or Pre-clinical? // *Arthritis Research & Therapy*. 2012. № 14 (1). P. 102.
20. Бадюкин В. В. Ревматология : клинич. лекции. М. : ЛитТерра, 2014. 592 с.
21. Гусева Н. Г. Системная склеродермия – мультидисциплинарная проблема // *Науч.-практич. ревматология*. 2011. № 2. С. 10–14.
22. Di Cristofaro J., Karlmark K. R., Kanaan S. B., Azzouz D. F. Soluble HLA-G Expression Inversely Correlates With Fetal Microchimerism Levels in Peripheral Blood From Women With Scleroderma // *Frontiers in Immunology*. 2018. № 8. P. 1–11.
10. Churilov L. P. Obshchaia patofiziologiya (s osnovami immunopatologii). SPb.: ELBI-SPb, 2015. 656 p. (In Russian).
11. Boddy A. M., Fortunato A., Wilson Sayres M., Aktipis A. Fetal Microchimerism and Maternal Health: A Review and Evolutionary Analysis of Cooperation and Conflict Beyond the Womb // *BioEssays*. 2015. No. 37. P. 1106–1118.
12. Liptak N., Hoffmann O. I., Kerekes A., Iski G., Ernszt D., Kvell K., Hiripi L., Bosze Z. Monitoring of Venus Transgenic Cell Migration During Pregnancy in Non-Transgenic Rabbits // *Transgenic Res*. 2017. P. 291–299. DOI 10.1007/s11248-016-9994-9.
13. Kekow M., Barleben M., Drynda S., Jakubiczka S., Kekow J., Brune T. Long-term Persistence and Effects of Fetal Microchimerisms on Disease Onset and Status in a Cohort of Women with Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus // *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013. P. 1–8. DOI 10.1186/1471-2474-14-325.
14. Nasonov E. L., Nasonova V. A. Revmatologiya: natsionalnoe rukovodstvo. Moscow : GEOTAR-Media, 2010. 720 p. (In Russian).
15. Stroeve Iu. I., Churilov L. P. Sistemnaia patologiya soedinitelnoi tkan i: rukovodstvo dlia vrachei. Saint-Petersburg : ELBI-SPb, 2014. 368 p. (In Russian).
16. Brumfield B. "Suicide Handshakes" Kill Precursor T Cells that Pose Autoimmune Dangers Posted // *Georgia Institute of Technology*. 2018. November 12.
17. Nelson J. L., Lambert N. C. Forward and Reverse Inheritance – the Yin and the Yang // *Nature Reviews Rheumatology*. 2017. No. 13 (7). P. 396–397.
18. Stahlberg A., El-Heliebi A., Sedlmayr P., Kroneis T. Unravelling the biological secrets of microchimerism by single-cell analysis // *Briefings in Functional Genomics*. 2018. No. 17 (4). P. 255–264.
19. Chakravarty E. Pre-disease Pregnancy Complications and Systemic Sclerosis: Pathogenic or Pre-clinical? // *Arthritis Research & Therapy*. 2012. No. 14 (1). P. 102.
20. Badokin V. V. Revmatologiya. Klinicheskie lektsii. LitTerra, 2014. 592 p. (In Russian).
21. Guseva N. G., Guseva H. G. Systemic Scleroderma is a Multidisciplinary Problem // *Rheumatology Science and Practice*. 2011. No. 2. P. 10–14. (In Russian).
22. Di Cristofaro J., Karlmark K. R., Kanaan S. B., Azzouz D. F. Soluble HLA-G Expression Inversely Correlates With Fetal Microchimerism Levels in Peripheral Blood From Women With Scleroderma // *Frontiers in Immunology*. 2018. No. 8. P. 1–11.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бубович Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: bubovichev@gmail.com.

Зименко Анна Юрьевна – аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: zimenko-anna@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Bubovich – PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: bubovichev@gmail.com.

Anna Yu. Zimenko – Postgraduate, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: zimenko-anna@mail.ru.