

ВЛИЯНИЕ НЕУНАСЛЕДОВАННЫХ РОДИТЕЛЬСКИХ HLA НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ У ПОТОМСТВА

Гордеева Л.А., Шабалдин А.В., Глушков А.Н.

Институт экологии человека СО РАН, Кемерово

Резюме. Во время беременности происходит взаимный обмен клетками между матерью и плодом. В связи с этим научный интерес представляет феномен влияния неунаследованных родительских HLA на разнообразные иммунные реакции у потомства. В статье рассмотрены возможные механизмы влияния неунаследованных родительских HLA на формирование иммунной компетентности у плода и ребенка на примерах трансплантации, аутоиммунной патологии и парциальных иммунодефицитов.

Ключевые слова: неунаследованные HLA, иммунный ответ, трансплантация, аутоиммунитет, вакцинация.

Gordeeva L.A., Shabal'din A.V., Glushkov A.N.

EFFECTS OF NON-INHERITED PARENTAL HLA-ANTIGENS UPON IMMUNE RESPONSE IN PROGENY

Abstract. In pregnancy, mutual cell exchange proceeds between mother and foetus. Therefore, a great research interest is connected with phenomenon of specific influence of non-inherited parental HLA upon various immune reactions in the offspring. This article deals with possible mechanisms of influence of non-inherited parental HLA upon development of immunocompetence in foetus and child, including examples from transplantation, autoimmune pathology, and partial immunodeficiencies. (*Med. Immunol.*, 2006, vol.8, № 5-6, pp 587-596)

Иммунная реакция организма на антигенную (АГ) стимуляцию генетически детерминирована. Аллельные продукты генов главного комплекса гистосовместимости (МНС, у человека - HLA) определяют силу иммунного ответа на АГ экзогенного и эндогенного происхождения [11, 12, 14, 16]. Установлены ассоциации аллельных вариантов HLA, а также их гаплотипов с разными заболеваниями у человека [4, 7, 8, 9, 77]. В то же время научный интерес представляет вопрос о влиянии неунаследованных родительских HLA на становлении иммунных ответов у потомства. Одним из таких последствий может быть изменение спектра иммунных ответов будущего ребенка вплоть до аутоиммунной агрессии. Для ответа на этот вопрос рассмотрим возможные механизмы влияния неунаследованных родительских HLA на формирование иммунной компетентно-

сти у плода и ребенка на примерах трансплантации, аутоиммунной патологии и парциальных иммунодефицитов.

Применение современных молекулярных методов при изучении человеческой беременности показало, что существует двунаправленное движение клеток между матерью и плодом. Несмотря на то, что плод отделен от матери плацентарным барьером, этот барьер является полупроницаемым и небольшое количество плодовых клеток и растворимых АГ может проникать от плода к матери и сохраняться у нее продолжительный период времени [26, 56]. Обнаружено наличие перехода материнских клеток через плаценту к плоду [38]. Циркулирующие материнские клетки, содержащие поверхностные маркеры CD34⁺, CD38⁺, CD3⁺, CD19⁺, CD14⁺, найдены у детей спустя 20 лет после рождения [37, 45]. S.M. Berry с коллегами (2004 г.) показали, что материнский микрохимеризм присутствовал в кровеносной системе ребенка в том случае, если мать и плод совместимы, преимущественно, по HLA II класса (DQB1 и DRB1, причем, с HLA DQB1*0301), но не с HLA I класса [25]. Взаимный обмен клеток между матерью и плодом во время беременности, по мнению большинства исследователей, может приводить к длительному состоянию

Адрес для переписки:

Гордеева Людмила Александровна
650099, г. Кемерово, пр-т Советский, 18
Институт экологии человека СО РАН
Отдел молекулярной экологии человека
Тел.: (3842) 54-59-52
Факс: (3842) 54-59-52
E-mail: ihe@kemtel.ru

микримеризма у матери и ребенка [37, 44, 55]. В настоящее время существование клеточного микримеризма обнаружено не только в крови матери и плода, но и в тимусе новорожденного мыши и человека [62, 66]. Этот факт говорит о возможности влияния неупомянутых материнских HLA на формирование центральной толерантности, открытой Р.В. Медавар в конце 50-х годов прошлого столетия. Его исследования продемонстрировали отсутствие отторжения аллотрансплантатов в постнатальном периоде у куриц, имевших контакт с этими АГ в эмбриональном периоде [5].

Высказана гипотеза, что во время беременности клетки и растворимые молекулы аллоАГ МНС матери могут модулировать АГ специфическую реактивность иммунной системы плода и, таким образом, стимулировать длительную форму постнатальной толерантности к этим АГ. R.D. Owen с коллегами (1954 г.) обнаружили, что Rh⁻-женщины, вынашивающие Rh⁺-плод, не формировали Rh-антитела (Rh-АТ), если их матери были Rh⁺ [71, 74]. Подобный феномен гуморального иммунного ответа был выявлен относительно системы HLA при переливании крови. Высоко чувствительные пациенты с АТ к широкой HLA панели более чем в 85 % случаев не формировали антител против неупомянутых материнских HLA локусов А и В, причем их гуморальный ответ к таковым неупомянутым отцовским HLA не был ограничен [73]. Исследования клеточного иммунного ответа на неупомянутые родительские HLA показали, что у детей нет различий в ответе цитотоксических Т лимфоцитов на неупомянутые материнские и отцовские HLA [35, 63, 75].

Имеется предположение, что во время грудного вскармливания материнские клетки и HLA белки могут продолжать попадать к новорожденному и, возможно, таким образом, стимулировать толерантность [20]. Как оказалось, существует положительный момент грудного вскармливания на приживление материнского почечного трансплантата у ребенка [31].

Таким образом, представленные результаты исследований свидетельствуют о возможном влиянии неупомянутых аллелей HLA материнского происхождения на формирование центральной пренатальной толерантности к этим АГ у детей. Этот факт вызвал огромный интерес, прежде всего, в трансплантационной иммунологии, так как по предварительным соображениям, открывалась возможность пересадок органов от матерей к детям. Большой вклад в понимание этого феномена внесли работы W. J. Burlingham с коллегами (1998, 2003 гг.) [20, 28, 29] и J.J. Van Rood с коллегами (1998- 2005 гг.) [35, 70, 71, 73, 74, 75].

Исследования особенностей приживления пересадок и механизмов воздействия неупомянутых

материнских АГ МНС в модельных экспериментах на мышцах линии C57BL/6 и B6D2F1 показали следующее. C57BL/6 (H2b/b) самцы были скрещены с B6D2F1 (H2b/d) самками. Половина потомства были - H2b/b мыши, которым был представлен материнский H2d гаплотип в течение беременности. Полностью аллогенные H2d/d васкуляризованные трансплантаты сердца были приняты только 50 % H2b/b мышами, а у другой половины мышей трансплантаты сердца были отторгнуты замедленным способом. Приживление пересадки кожи было только продлено, если донор был полуаллогенным (H2b/d), а отторжение наблюдалось при полной аллогенности трансплантата (H2d/d) [20]. Представленное экспериментальное исследование на мышцах показало, что неупомянутые материнские МНС не создают на себя стойкой пренатальной толерантности.

Анализ особенностей отторжения пересадки почки у человека с учетом неупомянутых МНС показал неоднозначное влияние МНС матери и отца на формирование пренатальной толерантности. На примере трансплантации почки было обнаружено различие между приживлением аллотрансплантата, пожертвованного матерями и отцами [24, 28, 72]. Оказалось, что пересадка отцовской почки в некоторых случаях имела краткосрочное преимущество в выживании [28, 70]. В то же время в исследованиях по трансплантации почки от гаплоидентичных родственных доноров (родные братья или сестры, отличающиеся HLA гаплотипом матери или отца) была обнаружена следующая ситуация. Приживление пересадки почки от гаплоидентичных доноров сибсов, несовместимых с реципиентом по неупомянутому материнскому HLA гаплотипу, было гораздо лучше, чем приживление пересадки почки от гаплоидентичных сибсов, несовместимых по неупомянутому отцовскому HLA гаплотипу (72 и 36% соответственно). В первом случае приживление почки было подобно пересадкам от гаплоидентичных доноров, в то время как во втором случае – пересадкам почки, пожертвованной отцом или матерью [28]. Результаты исследования 10-летнего выживания пересадок от доноров-сбсов, различающихся с реципиентом по одному HLA гаплотипу и экспрессирующих материнские неупомянутые АГ, незначительно отличались от параллельных результатов, полученных при трансплантации почек от HLA идентичных сибсов. Напротив, пересадка почки от донора, несовпадаемого по одному HLA гаплотипу и экспрессирующего неупомянутые отцовские HLA, значительно вероятнее терпела неудачу, чем пересадка почки от HLA-идентичного сбса [28]. Исследования J.M. Smits с коллегами (1998 г.) показали, что несовместимость донора с реципиентом даже по двум HLA А АГ, но их идентичность по неупомянутым ма-

теринским HLA A имела благоприятный эффект результата пересадки, даже если донор не связан родством с реципиентом [65]. Подобное не наблюдалось для HLA-B и -DR не сочетаемых пересадок [70]. Наконец, объединенные данные исследования девяти трансплантационных центров США и Нидерландов позволили сделать ясные клинические выводы для трансплантации почек от гаплоидентичных членов семьи. Если выбор возможен, HLA-несовпадаемые по неуполученным материнским АГ гаплоидентичные родственники предпочтительны тем, которые являются HLA-несовпадаемыми по неуполученным отцовским АГ [28, 71, 74].

По мнению J.J. van Rood и F. Claas (2000 г.), объяснением высокой частоты отторжения материнских трансплантатов может быть равновесие между иммунным ответом на HLA и минорные АГ МНС (mHA). По-видимому, толерантность, индуцированная неуполученными материнскими HLA, может быть противодействием сенсibiliзирующего эффекта mHA. Пациенты, представляя унаследованные материнские HLA, могут быть чувствительными к mHA матери. Если гаплоидентичные сибсы являются донорами, участвующими будут унаследованные отцовские HLA. Подготовленные анти-mHA Т-клетки не должны быть реактивными на mHA в трансплантируемой почке. Выдвинутое авторами предположение, возможно, объясняет, почему пересадка материнской почки не лучше пересадки отцовской [71].

Другие исследователи указывают на то, что для реципиента трансплантация органа от матери - вторая конфронтация (после первой в течение беременности) иммунной системы ребенка со всеми несочетаемыми и минорными трансплантационными АГ. В случае гаплоидентичных доноров сибсов, несовместимых с реципиентом по неуполученному материнскому HLA гаплотипу, иммунный ответ против большинства из АГ должен быть первичным [52].

Таким образом, эти данные указывают на то, что неуполученные материнские МНС формируют пренатальную толерантность на себя, путем перехода в тимус эмбриона в критический период беременности (8-9 недель). Особое значение в этом процессе имеют МНС I класса (в частности, HLA A), поскольку они являются классическими молекулами тканевой совместимости и обладают главными АГ свойствами, по которым различаются индивидуумы [6, 41]. Роль неуполученных материнских МНС II класса становится понятной при исследовании пересадок костного мозга и анализе острых отторжений почек, экспрессирующих материнские МНС.

Как показали японские национальные исследования по трансплантации стволовых клеток, полное выживание пересаженной гемопоэтической

стволовой клетки у взрослых реципиентов наблюдалось в том случае, если донором была мать, а не отец [58]. В то же время другие исследователи указывают на то, что трансплантация стволовых клеток костного мозга от гаплоидентичных доноров сибсов, не сочетаемых с реципиентом по неуполученным материнским HLA, ассоциирована с меньшим развитием реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), чем подобная трансплантация от доноров сибсов, не сочетаемых по неуполученным отцовским HLA. Это также было связано с меньшим количеством РТПХ и смертностью после лечения, чем при трансплантации от матери или отца [40, 70]. Если принять во внимание тот факт, что РТПХ связана с различиями донора и реципиента, прежде всего по МНС II класса, то на первом этапе роль этих АГ, как и АГ МНС I класса сводится к сформированной пренатально тканевой совместимости [30]. Однако данные о том, что РТПХ чаще бывает при пересадке материнских кроветворных клеток, чем при трансплантации этих же клеток от гаплоидентичных доноров, различающихся с реципиентом по неуполученным материнским МНС, говорят об особой роли этих молекул.

Есть мнение, что мать может быть иммунологически агрессивной по отношению к своим детям. Как результат - лимфоциты материнской пересадки могут способствовать РТПХ, ограниченной по МНС II класса, и прерывать механизм толерантности у взрослых реципиентов [71, 72]. Исследования С.А. van Kampen, М.Ф. Versteeg-van der Voort Maarschalk с коллегами (2001 г.) показали, что беременность может праймировать материнский клеточный иммунный ответ, направленный против отцовских HLA [69].

Существование случаев острого отторжения почек у реципиентов от доноров сибсов, экспрессирующих материнские HLA, неуполученные реципиентом, W. J. Burlingham с коллегами (1998 г.) объясняют тем, что во время беременности клеточный иммунный ответ будущего ребенка, рестриктированный по МНС II класса, мог быть праймирован представлением плоду материнских неуполученных HLA. Это предположение является последовательным с расхождением феномена естественной толерантности к неуполученным материнским HLA в гуморальном иммунном ответе по сравнению с цитотоксическим Т-клеточным [28].

Следовательно, во время беременности происходит, как минимум, три возможных иммунных процесса, связанных с переходом иммунокомпетентных клеток или растворимых МНС от матери к плоду, и наоборот. Первый механизм связан с поступлением в тимус плода неуполученных МНС I и II класса матери, что ведет к формированию пренатальной толерантности к этим АГ. Другой процесс

идет в периферических органах иммунной системы плода, где Т лимфоциты плода праймируются неуполученными МНС матери, причем этот феномен ограничен по МНС II класса. Это предположение объясняет факт обнаружения у новорожденных детей АТ на неуполученные материнские HLA [32].

Процессы формирования пренатальной толерантности на неуполученные МНС матери и сенсибилизации иммунной системы плода неуполученными материнскими МНС разделены во времени [35]. Первый этап начинается в 8-9 недель беременности, а второй с 15-20 недель. Вполне вероятно, что уровень перехода МНС от матери к плоду, и, наоборот, в течение беременности различен и связан со многими причинами. Для каждого индивидуума характерен свой уровень толерантности и сенсибилизации к материнским неуполученным МНС, что проявляется в особенностях приживания пересаженных органов и тканей.

Третий процесс связан с сенсибилизацией матери МНС плодового (отцовского) происхождения. Степень иммунного ответа матери на АГ плода определяется генами иммунного ответа, находящимися в области МНС II класса [2, 6]. Этот феномен определяет РТПХ при пересадке иммунокомпетентных и кроветворных клеток и при пересадке почки, содержащей донорские лимфоциты.

На примере трансплантации показано, что неуполученные материнские HLA по-разному оказывают влияние на иммунную компетентность плода. С этой точки зрения особый интерес вызывает роль неуполученных материнских HLA в развитии иммунопатологии у потомства, в частности аутоиммунной. Наиболее интересные данные получены для ревматоидного артрита (РА) и инсулин-зависимого сахарного диабета (ИЗСД).

Изучение указанных заболеваний проводилось с помощью семейного анализа, в котором типировали по HLA II класса родителей детей, неуполученных предрасполагающие к болезни гены (аллельные специфичности DRB1*0401 и DRB1*0404 для РА [36, 50, 57, 76, 77] и HLA DQ2, DQ8 для ИЗСД [15, 59]), но страдающих данными заболеваниями. Оказалось, что высоко значимое превышение предрасполагающих к болезни генов было найдено для неуполученных материнских HLA.

S. ten Wolde, F.C. Breedveld с коллегами (1993 г.) при обследовании пациентов с РА и их родителей обнаружили, что матери HLA DR4⁻ пациентов с РА чаще имели HLA DR4 (особенно специфичности DRB1*0401 и DRB1*0404) в сравнении с контрольными семьями. В то же время было выявлено увеличение частоты неуполученного HLA DR6 и снижение частоты встречаемости неуполученного HLA DR3 у матерей, чьи дети страдали РА и были DR4⁺ [67]. Эти данные позднее были подтверждены

исследованиями I.E. van der Horst-Bruinsma с коллегами (1998 г.) и S. Harney, J. Newton с коллегами (2003 г.) [39, 68]. В то же время другие исследования, в том числе проводимые Европейским консорциумом по семьям с РА, не выявили так называемого эффекта неуполученных материнских HLA в развитии РА [22, 23].

Исследование M.A. Pani и J. van Autreve с коллегами (2002 г.) показало, что не переданные HLA DR3, DQ2 и DR4, DQ8 были более частыми у матерей, чем у отцов всех DQ2/DQ8⁻ гетерозиготных детей с ИЗСД ($p = 0.0001$), так же как у детей, которые не унаследовали один аллель HLA высокого риска ($p = 0,0243$) [59]. Однако I. Kockum, R. Wassmuth с коллегами (1994 г.), проводившие подобные исследования, не доказали существование эффекта неуполученных материнских HLA, предрасполагающего к ИЗСД [42].

Не доказанным является влияние неуполученных материнских HLA на предрасположенность к Miastenia gravis у их детей. По мнению K. Matsuki и H. Maeda с коллегами (1993 г.), изучавших данный эффект, увеличение неуполученных материнских HLA у матерей детей с HLA ассоциированными расстройствами может быть, скорее, определенным фактором риска болезни для самой матери [48].

Большинство исследователей не отвергают гипотезы пренатальной толерантности и микрохимеризма при изучении ассоциаций неуполученных родительских HLA с аутоиммунной патологией. Материнские клетки и растворимые АГ МНС могут быть причиной клональной потери Т клеток плода (новорожденного), отвечающих на неуполученные материнские МНС через прямые и косвенные пути алловзаимодействий [27, 74]. I.E. van der Horst-Bruinsma с коллегами (1998 г.) высказывают предположение, что во время пренатального периода материнские DRB1*0401⁺ или DRB1*0404⁺ клетки, молекулы или белки могут изменять Т клеточный репертуар ребенка, который делает его в дальнейшем склонным к РА [68]. Однако R.W. McKallum (1993 г.) в отношении РА гипотезу отбора Т-клеточных рецепторов под воздействием неуполученных материнских HLA считает неубедительной в сравнении с собственными АГ, включая суперАГ [49].

В то же время J.J. van Rood с коллегами (2005 г.) предполагают, что количество химерных материнских клеток, несущих предрасполагающие к болезни гены, должно быть достаточно большим, чтобы изменить иммунный ответ ребенка и стать склонным к аутоиммунной болезни [74]. Высказано альтернативное мнение. I.E. van der Horst-Bruinsma с коллегами (1998 г.) предполагают, что в качестве причины возникновения иммунопатологического состояния у потомства могут быть не-

унаследованные материнские HLA, ассоциированные с приобретением или течением вирусных инфекций у матерей и переданные плоду во время беременности [68].

Гипотеза пренатального химеризма не может объяснить случаи, в которых отсутствует АТ ответ на HLA А, но не на HLA В неуполученные материнские гаплотипы [71, 72]. Предполагается, что отсутствие иммунного ответа у детей на неуполученные материнские HLA может быть обусловлено поверхностно связанными или растворимыми молекулами HLA, которые встречаются в 3-х разных молекулярных весах. Так, например, в HLA 39 kDa, (HLA I класса) в тяжелой цепи отсутствует трансмембранная часть из-за делеции 5 экзона, которая делает его «естественно» растворимым и способным более легко проходить плацентарный барьер, чем двумя другими [43]. По-видимому, такие молекулы отсутствуют у матерей пациентов, которые не имеют толерантности на неуполученные материнские HLA и образуют АТ против неуполученных материнских HLA [72].

В недавнем исследовании Molitor М.С. с коллегами (2004 г.) посредством иммуноферментного анализа было обнаружено, что пуповинная кровь трех генетически HLA А2⁻ детей, рожденных от HLA А2⁺ матерей, и двух HLA А3⁻ детей, рожденных от HLA А3⁺ матерей, содержала значительные количества неуполученных материнских HLA А. HLA А2 и А3 не были определены в пуповинной крови (<1,0 нг/мл) от HLA А2⁻ и А3⁻ детей, чьи матери были также HLA А2⁻ и А3⁻ [51]. Эти данные еще раз подтверждают высказанное выше предположение, что плацента позволяет прохождение неуполученных материнских растворимых HLA (sHLA) в кровеносную систему плода. С помощью вестерн-блот анализа было обнаружено, что в пуповинной крови неуполученный материнский HLA А2 встречался в двух молекулярных формах 44 kDa и 36 kDa. Более того, грудное молоко от HLA А2⁺ матерей содержало растворимый HLA А2 в количестве 36,2 нг/мл. Авторы полагают, что новорожденные могут легко получать неуполученные материнские АГ с молоком в течение всего периода кормления грудью. Непрерывное воздействие низких доз неуполученных материнских АГ (трансплацентарно или орально) может стимулировать регуляторные Т-клетки ребенка, циркулирующие в течение всей жизни [51].

Существует предположение, что у пациентов в поддержании неотвечаемости может играть роль идиотип-антиидиотипическая сеть [35]. Это подтверждают исследования D. Phelan с коллегами (1990 г.), которые показали, что, по крайней мере, у части лиц толерантность на неуполученные материнские HLA опосредована антиидиотипически АТ [61].

До сих пор остается неизвестным, могут ли неуполученные материнские HLA модулировать иммунную систему ребенка. Имеются доказательства, что HLA белки способны к регуляции активности МНС ограниченных клонов цитотоксических лимфоцитов. Mullbacher А., Blanden R.V., Brenan (1983 г.) в экспериментах на мышах показали, что неонатальная толерантность на АГ МНС изменяет ответ цитотоксических Т-клеток, контролируемый Ig-генами, на вакцинный вирус [54]. Это дает основание предполагать, что эффект неуполученных материнских HLA гаплотипов накладывает отпечаток и на формирование иммунного ответа на инфекционные, а также вакцинные АГ у потомства.

Нами показано, что дети, экспрессирующие HLA DR5 и имевшие неуполученный материнский HLA DR2, характеризовались низкой выработкой АТ после вакцинации против кори в 14 месяцев жизни ($p=0,046$). Эффект влияния неуполученного материнского HLA DR2 на низкую выработку АТ к коревому вакцинному АГ можно объяснить тем, что, вероятно, детерминанта HLA DR2 у матери связана со слабым антителообразованием к кори [3]. Н.Д. Ющук с коллегами (1998 г.) показали, что среди повторно заболевших корью лиц увеличена частота встречаемости в фенотипе HLA DR2, при этом корь протекала тяжело и с развитием осложнений [17].

Если вопрос о механизмах влияния неуполученных МНС матери на иммунную компетентность плода в основном понятен (толерантность и сенсибилизация), то о механизмах влияния неуполученных МНС отца можно лишь только догадываться. Следует упомянуть, что неуполученные отцовские HLA принципиально не влияют на выживание пересаженного органа. Кроме того, отсутствуют какие-либо данные относительно ассоциаций между неуполученными HLA отцовского происхождения и формированием аутоиммунной патологии (РА и ИЗСД).

В собственном исследовании влияния неуполученных родительских HLA DR на формирование гуморального иммунного ответа на дифтерийный компонент АКДС у детей раннего возраста, было обнаружено, что характер антителообразования после вакцинации АКДС у детей ассоциирован только с отцовским неуполученным HLA DR. Исследовав выборку, состоящую из 83 ребенка и их родителей, установили, что из всех неуполученных родительских HLA DR только неуполученный отцовский HLA DR1 был отрицательно ассоциирован с динамикой антителообразования на дифтерийный компонент АКДС с 9 по 14 месяцев жизни ($p=0,033$). Аналогичная ситуация была обнаружена у детей, экспрессирующих HLA DR3 ($p=0,016$) [3].

Механизмы влияния неупомянутых отцовских HLA DR на гуморальный иммунный ответ к вакцинному АГ у детей непонятны. Следует отметить, что в последние годы существенный интерес вызывает такой феномен, как импринтинг родительских генов [1, 10, 13]. Не исключено, что в нашем случае он также мог иметь место. Возможно, на иммунный ответ у потомства влиял наследуемый отцовский HLA аллель, который связан с неупомянутым HLA DR1, или же гипотетичный АГ перекрестно реагировал с детерминантой HLA DR1.

Надо отметить, что массовая гибель сперматозоидов в момент оплодотворения способствует проникновению в организм матери растворимых отцовских МНС [46, 47, 60]. В дальнейшем эти АГ, в частности неупомянутые, могут быть фагоцитированы и презентированы на А-клетках клеткам эмбриона и плода, а слущенные с А-клеток растворимые неупомянутые отцовские МНС могут попадать в тимус плода, вызывая изменение спектра иммунных ответов за счет центральной толерантности. Вероятен и механизм влияния неупомянутых отцовских МНС на формирование толерантности у плода за счет материнских антиидиотипических АТ к неупомянутым отцовским МНС, несущим их иммунологический образ. Однако в обоих случаях факт обнаружения влияния неупомянутых отцовских МНС на иммунный ответ у ребенка будет указывать на регуляцию онтогенеза иммунными системами отца и матери.

Анализ данных о взаимосвязи неупомянутых родительских HLA с различными видами иммунопатологии и влиянии этих АГ на иммунный ответ у потомства приводит к размышлению о значении материнского и плодового клеточного микрохимеризма в норме и при патологии. К. Vandenhoop (2004 г.) рассматривает материнский микрохимеризм в качестве причины, лежащей в основе аутоиммунной патологии (Миастения гравис, тиреоидит Хашимото) [21]. Механизм формирования этой патологии связан с внутриутробным подавлением супрессорного потенциала плода и фактически уничтожением АГ-специфических супрессоров плода аллореактивным клоном киллеров материнского происхождения. В то же время микрохимеризм можно рассматривать как физиологический процесс, способствующий расширению спектра иммунных ответов, особенно у гомозигот. Тем самым остается открытым вопрос: микрохимеризм – это норма или патология? До сих пор не изучены остаются механизмы, способствующие проявлению патологического микрохимеризма [44, 55]. Одним из таких возможных событий может быть совместимость супругов по HLA. Известно, что совместимость супругов по HLA способствует подавлению репродуктивного иммунного ответа на гра-

нице между материнским микроокружением и клетками плода [18, 19, 34]. Свободный переход совместимых по HLA клеток матери и плода может способствовать либо толерантности, либо сенсибилизации по другим АГ (минорным МНС или эритроцитарным АГ). По-видимому, в дальнейшем эти события могут лежать в основе аутоиммунной патологии плода и новорожденного ребенка. Этой же проблемы касаются и работы, посвященные влиянию иммунной регуляции матери и плода на постнатальный эффект неупомянутых материнских HLA [33, 53, 64]. Так, исследование в пуповинной крови специфического иммунного ответа регуляторных лимфоцитов ($CD3^+/CD8^+$; $CD3^+/CD8^+$; $CD3^+/CD25^+$) на неупомянутые HLA не выявило различий между АГ матери и отца (последние были использованы в качестве контроля). Эти данные указывают на то, что иммунорегуляторный потенциал плода не оказывает влияние на материнский микрохимеризм [53, 64].

Подводя итоги по приведенным литературным данным, следует отметить, что не только собственные HLA вовлечены в развитие иммунного ответа, но и неупомянутые родительские HLA. Немногочисленные исследования неупомянутых родительских HLA показали их существенную роль в формировании иммунной компетентности плода и развитии центральной толерантности, способствующей эффекту при пересадке почки. В то же время остается не известным, имеется ли прямая связь между существованием микрохимеризма и индукцией толерантности. Если такая связь существует, то химеризм может способствовать толерантности, и наоборот [74].

На формирование центральной толерантности, возможно, влияют не только HLA, доставленные на клетках иммунной системы матери, но и растворимые HLA, а также антиидиотипические АТ, несущие иммунный образ неупомянутых HLA. До сих пор неисследованной проблемой остается физиологическая сущность материнского и плодового микрохимеризма, а также факторов, способствующих проявлению патологических форм этого явления. В дальнейшем, если научиться управлять переходом клеток от матери к плоду, то в перспективе возможно осуществление профилактики огромного числа иммунопатологий.

Список литературы

1. Гвоздев В.А. Регуляция активности генов, обусловленная химической модификацией (метилированием) ДНК // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – №10. – С. 11-17.
2. Говалло В.И. Иммунология репродукции. – М.: Медицина, 1987. – 304 с.
3. Гордеева Л.А., Шабалдин А.В., Глушков А.Н., Семенова Е.М., Казакова Л.М. Влияние ненасле-

дуремых родительских HLA DR на формирование иммунного ответа к основным вакцинным антигенам у детей раннего возраста // Педиатрия им. Сперанского. – 2005. – № 1. – С. 41-44.

4. Джумагазиев А.А. Ассоциации антигенов системы HLA с патологией раннего детского возраста // Педиатрия. – 1995. – №3. – С. 43-46.

5. Иегер Л. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Медицина, 1990. – Т.1. – 527 с.

6. Иммуногенетика человека / Под ред. С.М. Литвина. – М.: Мир, 1994. – Т. 1. – 546 с.

7. Камынина Т.С., Манишкин В.П., Степанова Е.Б. HLA-гаплотипы и предрасположенность к диффузно-токсическому зобу // Тер. архив. – 1994. – Т.66. – №12. – С.80-83.

8. Коненков В.И., Сартакова М.Л., Кимура А. Аллельный полиморфизм генов HLA-DRB1*04 и HLA-DQB1*03 в популяции здоровых и больных ревматоидным артритом европеоидов Западной Сибири // Иммунология. – 1994. – №4. – С. 43-46.

9. Коненков В.И., Сартакова М.Л., Концепсион М.П., Лопес О.Д., Лопес-Ларреа К., Котова Л.А. ДНК-типирование гена HLA B27 среди лиц с поражением суставов // Тер. Архив. – 1994. – Т.66. – №5. – С.7-13.

10. Лихтенштейн А.В., Киселева Н.П. Метилирование ДНК и канцерогенез // Биохимия. – 2001. – Т.66(3). – С. 293-317.

11. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Манько В.М., Михайлова А.А. Контроль и регуляция иммунного ответа. – М.: Медицина, 1981. – 310 с.

12. Прилуцкий А.С., Сохин А.А., Майлян Э.А., Свечкин В.Н., Барило В.Н., Ектова Л.И. Ассоциации некоторых генетических маркеров с интенсивностью антителообразования и динамикой некоторых показателей реактивности детей при вакцинации живой коревой вакциной // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1994. – №5. – С. 82-83.

13. Прохорчук А.В., Рузов А.С. Метилирование генома // Генетика. – 2000. – Т.36(11). – С. 1481-1482.

14. Снелл Дж, Доссе Ж., Нэтенсон С. Совместимость тканей. – М.: Мир, 1979. – 502 с.

15. Ундрицов И.М., Якушева Л.М., Дедов И.И., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю., Гуськова И.А., Тимошенкова И.В., Василев Р.Г., Алексеев Л.П. HLA DQ гаплотип и предрасположенность к инсулин зависимому сахарному диабету // Иммунология. – 1995. – №2. – С.18-22.

16. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости человека // Иммунология. – 2001. – №3. – С. 6-11.

17. Ющук Н.Д., Фролов В.М., Ершова И.Б. Ассоциации антигенов HLA классов I и II с заболе-

ваемостью корью // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1998. – №3. – С.55-57.

18. Aluvihare V.R., Kallikourdis M., Betz A.G. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus // Nat. Immunol. – 2004. – Vol. 5(3). – P. 266-71.

19. Aluvihare V.R., Kallikourdis M., Betz A.G. Tolerance, suppression and the fetal allograft // J. Mol. Med. – 2005. – Vol. 83(2). – P. 88-96.

20. Andrassy J., Kusaka S., Jankowska-Gan E., Torrealba J.R., Haynes L.D., Marthaler B.R., Tam R.C., Illigens B.M.W., Anosova N., Benichou G., Burlingham W.J. Tolerance to noninherited maternal MHC antigens in mice // J. Immunol. – 2003. – Vol. 171(10). – P. 5554-61.

21. Badenhop K. Intrathyroidal microchimerism in Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis: regulation of tolerance or alloimmunity by fetal-maternal immune interactions? // Europ. J. Endocrinol. – 2004. – Vol. 150. – P. 421-423.

22. Barrera P., Balsa A., Alves H., Westhovens R., Maenaut K., Cornelis F., Fritz P., Bardin T, de Almeida G, Lopes-Vaz A, Pascual Salcedo D, de la Concha EG, Radstake TR, van de Putte LB, Migliorini P, Prud'homme JF, Charron D, Spyropoulou M, Mendes A, Spaepen M, Martinez M, Lepage V, Stravopoulos C. Noninherited maternal antigens do not play a role in rheumatoid arthritis susceptibility in Europe. European Consortium on Rheumatoid Arthritis Families // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43(4). – P. 758-764.

23. Barrera P., Balsa A., Alves H., Westhovens R., Maenaut K., Cornelis F., Fritz P., Bardin T., Ceu Maia M., Lopes-Vaz A., Pascual Salcedo D., de la Concha E., Radstake T., van de Putte L.B., Migliorini P., Prudhomme J.F., Charron D., Spyropoulou M., Mendes A., Spaepen M., Martinez M., Stavropoulos C. Noninherited maternal antigens do not increase the susceptibility for familial rheumatoid arthritis. European Consortium on Rheumatoid Arthritis Families (ECRAF) // J. Rheumatol. – 2001. – Vol. 28(5). – P. 968-74.

24. Bean M.A., Mickelson E., Yanagida J., Kukuruga D., Land S., Kaplan J. Suppressed antidonor MLC responses in renal transplant candidates conditioned with donor-specific transfusions that carry the recipient's noninherited maternal HLA haplotype // Transplantation. – 1990. – Vol. 49. – P. 382.

25. Berry S.M., Hassan S.S., Russell E., Kukuruga D., Land S., Kaplan J. Association of maternal histocompatibility at class II HLA loci with maternal microchimerism in the fetus // Pediatr Res. – 2004. – Vol. 56(1). – P. 73-8.

26. Bianchi D. W., Zickwolf G.K., Weil G. J., Sylvester S., De-Maria M.A. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as 27 years post-

- partum // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-1996.- Vol. 93.- P. 705.
27. Brent L.B. Tolerance and its clinical significance. // World J. Surg. – 2000. – Vol. 24(7). – P. 787-92.
28. Burlingham W. J., Grailer A. P., Heisey D. M., Claas F.H., Norman D., Mohanakumar T., Brennan D.C., de Fijter H., van Gelder T., Pirsch J.D., Sollinger H.W., Bean M.A. The effect of tolerance to noninherited maternal HLA antigens on the survival of renal transplants from sibling donors // N. Engl. J. Med. – 1998.-Vol. 339. – P. 1657-1664.
29. Burlingham, W. J., Grailer A. P., Fechner J. H. Kusaka J.S., Trucco M., Kocova M., Belzer F.O., Sollinger H.W. Microchimerism linked to cytotoxic T lymphocyte functional unresponsiveness (clonal anergy) in a tolerant renal transplant recipient // Transplantation. – 1995. – Vol. 59. – P. 1147.
30. Cairo MS., Wagner J.E. Placental and/or Umbilical Cord Blood: An Alternative Source of Hematopoietic Stem Cells for Transplantation // The Amer. Society of Hematol. – 1997. – Vol. 90(12). – 4665-4678.
31. Campbell D. A., Lorber M. I., Sweeton J.C., Turcotte J.G., Niederhuber J.E., Beer A.E. Breast feeding and mother-donor renal allografts: possibly the original donor-specific transfusion // Transplantation. – 1984.-Vol.37. – P. 340.
32. Chardonnnes X., Jeannet M. Immunobiology of pregnancy: evidence for a fetal immune response against the mother // Tissue Antigens. – 1980. – Vol.15 (5). – P. 401-406.
33. Chen W., Ford M.S., Young K.J. Role of double-negative regulatory T cells in long-term cardiac xenograft survival // J. Immunol. – 2003. – Vol.170.- P.1846-1853.
34. Choudhury S.R., Knapp L.A. Human reproductive failure I: immunological factors // Hum Reprod Update. – 2001. – Vol. 7(2). – P. 113-134.
35. Claas FH, Gijbels Y, van der Velden-de Munck J, van Rood JJ. Induction of B cell unresponsiveness to noninherited maternal HLA antigens during fetal life // Science. – 1988. – Vol. 241. – P.1815-1817.
36. Deighton C.M., Cavanagh G., Rigby A.S., Lloyd H.L., Walker D.J. Both inherited HLA-haplotypes are important in the predisposition to rheumatoid arthritis // Br J Rheumatol.-1993.-Vol. 32.- P. 893-898.
37. Evans PC, Lambert N., Maloney S., Furst D.E., Moore J.M., Nelson J.L. Long-term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women and women with scleroderma // Blood.-1999. – Vol. 93. – P. 2033-2037.
38. Hall J. M., Lingenfelter P., Adams S. L., Lasser D., Hansen J.A., Bean M.A. Detection of maternal cells in human umbilical cord blood using fluorescence in situ hybridization // Blood. – 1995. – Vol. 86. – P.2829.
39. Harney S., Newton J., Milicic A., Brown M.A., Wordsworth B.P. Non-inherited maternal HLA alleles are associated with rheumatoid arthritis // Rheumatology. – 2003. – Vol. 42. – P. 171-174.
40. Ichinohe T., Uchiyama T., Shimazaki C., Matsuo K., Tamaki S., Hino M. Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation between noninherited maternal antigen (NIMA)-mismatched family members linked with long-term fetomaternal microchimerism // Blood. – 2004. – Vol. 104(12). – P. 3821-3828.
41. Jankowska-Gan E., Rhein T., Haynes L.D., Geissler F., Mulder F., Kalayoglu M., Sollinger H., Burlingham W.J. Human liver allograft acceptance and the «tolerance assay». II. Donor HLA-A, -B but not DR antigens are able to trigger regulation of DTH // Hun Immunol. – 2002. – Vol. 63(10). – P. 862-70.
42. Kockum I., Wassmuth R., Holmberg E., Michelsen B., Lenmark A. Inheritance of MHC class II genes in IDDM studied in population-based affected and control families // Diabetologia. – 1994. – Vol. 37(11). – P.1105-1112.
43. Kubens B.S. Segregation study of the soluble 39-kD // Hum Immunol. – 1994. – Vol. 40. – P. 247.
44. Lambert N., Nelson J.L. Microchimerism in autoimmune disease: more question than answers? // Autoimmunity Reviews. – 2003. – Vol. 2. – P. 133-139.
45. Maloney S., Smith A., Furst D.E., Myerson D., Rupert K., Evans P.C. Microchimerism of maternal origin persists into adult life // J. Clin. Invest. – 1999. –Vol.104. – P. 41.
46. Мартн-Вилла J.M., Arnaiz-Villena A. Diploid expression of HLA-class I and class II molecules on spermatozoa and their cyclic // Biol. Reprod. – 1996. – Vol. 55. – P.620-629.
47. Мартн-Вилла J.M., Longas J., Arnaiz-Villena A. Cyclic expression of HLA class I and II molecules on the surface of purified human spermatozoa and their control by serum inhibin B levels // Biology of Reproduction. – 1999. – Vol. 61. – P.1381-1386.
48. Matsuki K., Maeda H., Nomura Y., Segawa M. Influence of non-inherited maternal HLA on disease development // Lancet. – 1993. – Vol. 341(8845). – P. 639-640.
49. McCallum R.W. Influence of non-inherited maternal HLA on disease development // Lancet. – 1993. – Vol. 341(8845). – P. 640.
50. Meyer J.M., Evans T.I., Small R.E., Redford T.W., Han J., Singh R., Moxley G. HLA-DRB1 genotype influences risk for and severity of rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 1999. – Vol. 26. – P. 1024-1034.
51. Molitor M.L., Haynes L.D., Jankowska-Gan E., Mulder A., Burlingham W.J. HLA class I noninherited

ed maternal antigens in cord blood and breast milk // *Hum Immunol.* – 2004. – Vol. 65(3). – P. 231-239.

52. Mommaas B, Stegehuis-Kamp J.A., van Halteren A.G., Kester M., Enczmann J., Wernet P. Cord blood comprises antigen-experienced T cells specific for maternal minor histocompatibility antigen HA-1 // *Blood.* – 2005. – Vol. 105. – P. 1823-1827.

53. Moretta A., Locatelli F., Mingrat G., Rondini G., Montagna D., Comoli P., Gandossini S., Montini E., Labirio M., Maccario R. Characterisation of CTL directed towards non-inherited maternal alloantigens in human cord blood // *Bone Marrow Transplant.* – 1999. – Vol. 24(11). – P. 1161-6.

54. Mullbacher A., Blanden R.V., Brenan M. Neonatal tolerance of major histocompatibility complex antigens alters Ir gene control of the cytotoxic T cell response to vaccinia virus // *J. Exp. Med.* – 1983. – Vol. 157(4). – P. 1324-1338.

55. Nelson J.L. Microchimerism in human health and disease // *Autoimmunity.* – 2003. – Vol. 36(1). – P. 5-9.

56. Nelson J.L., Furst D. E., Maloney S., Gooley T., Evans P.C., Smith A., Bean M.A., Ober C., Bianchi D.W. Microchimerism and HLA compatible relationships of pregnancy in scleroderma // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 559.

57. Nepom G.T., Nepom B.S. Prediction of susceptibility to rheumatoid arthritis by human leukocyte antigen genotyping // *Rheum Dis Clin Nort Am.* – 1992. – Vol. 18. – P. 785-792.

58. Obama K., Utsunomiya A., Takatsuka Y., Take moto Y. Reduced-intensity non-T-cell depleted HLA-haploidentical stem cell transplantation for older patients based on the concept of fetomaternal Tolerance // *Bone Marrow Transplantation.* – 2004. – Vol. 34. – P. 897-899.

59. Pani M.A., Van Autreve J., Van der Auwera B.J., Gorus F.K., Badenhoop K. 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. – Vol. 45(9). – P. 1340-1343.

60. Paradisi R., Neri S., Pession A.L. Human leukocyte antigen I expression in spermatozoa from infertile men // *Int. J. Andrology.* – 2001. – Vol. 24(1). – P. 8-14.

61. Phelan D., Hadley G., Duffy B., Mohanam S., Mohanakumar T. Antiidiotypic antibodies to HLA class I alloantibodies in normal individuals: a mechanism of tolerance to noninherited maternal HLA antigens // *Hum Immunol.* – 1991. – Vol. 31(1). – P. 1-6.

62. Piotrowski P., Croy B. A. Maternal cells are widely distributed in murine fetuses in utero // *Biol. Reprod.* – 1996. – Vol. 54. – P. 1103.

63. Roelen D.L., van Bree S.P.M.J., van Beelen E., van Rood J.J., Claas F. No evidence of an influence of

the noninherited maternal HLA antigens on the alloreactive T cell repertoire in healthy individuals // *Transplantation.* – 1995. – Vol. 59. – P. 1728-1733.

64. Shevach EM. Certified professionals: CD4(+) CD25(+) suppressor T Cells // *J. Exp. Med.* – 2001. – Vol. 193. – P. 41-46.

65. Smits J.M.A., Claas F., van Houwelingen H.C., Persijn G.G. Do noninherited maternal antigens (NIMA) enhance renal graft survival? // *Transplant Int.* – 1998. – Vol. 11. – P. 82-85.

66. Stevens A., Hermes H., Tylee T., Nelson J.L. Maternal microchimerism in human thymus // *Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 103. – P. 16.

67. ten Wolde S., Breedveld F.C., de Vries R.R., D'Amato J., Rubenstein P., Schreuder G.M. Influence of non-inherited maternal HLA antigens on occurrence of rheumatoid arthritis // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341(8839). – P. 200-202.

68. van der Horst-Bruinsma I.E., Hazes J.M.W., Schreuder G.M. Th., Radstake T.R.D.J., Barrera P., van de Putte L.B.A., Mustamu D., van Schaardenburg D., Breedveld F.C. Influence of non-inherited maternal HLA – DR antigens on susceptibility to rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* – 1998. – Vol. 57. – P. 672-675.

69. van Kampen C.A., Versteeg-van der Voort Maarschalk M.F., Langerak Langerak J. van Beelen E., Roelen D.L., Claas F.H. Pregnancy can induce long-persisting primed CTLs specific for inherited paternal HLA antigens // *Hum Immunol.* – 2001. – Vol. 62(3). – P. 201-207.

70. van Rood J.J., Loberiza F.R., Zhang M. J., Oudshoorn M., Claas F., Cairo M.S., Champlin R.E., Gale R.P., Ringden O., Hows J.M., Horowitz M.H. Effect of tolerance to noninherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling // *Blood.* – 2002. – Vol. 99. – P. 1572-1577.

71. van Rood J.J., Claas F. Both self and non-inherited maternal HLA antigens influence the immune response // *Immun Tod.* – 2000. – Vol. 21(6). – P. 299-273.

72. van Rood J.J., Claas F. Noninherited maternal HLA antigens: a proposal to elucidate their role in the immune response // *Hum Immunol.* – 2000. – Vol. 61(12). – P. 1390-1394.

73. van Rood J.J., Claas F. The influence of allogeneic cells on the human T and B cell repertoire // *Science.* – 1990. – Vol. 248. – P. 1388-1393.

74. van Rood J.J., Roelen D.L., Claas F. // The Effect of Noninherited Maternal Antigens in Allogeneic Transplantation // *Semin Hematol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 104-111.

75. van Rood J.J., Zhang L., van Leeuwen A., Claas F.H. Neonatal tolerance revisited // *Immunol Lett.* – 1989. – Vol. 21. – P. 51-54.

76. Weyand C.M., Goronzy J.J. Inherited and non-inherited risk factors in rheumatoid arthritis // Curr Opin Rheumatol. – 1995. – Vol. 7(3). – P. 206-213.

77. Weyand C.M., Goronzy J.J. HLA polymorphisms and T cells in rheumatoid arthritis // Int Rev Immunol. – 1999. – Vol. 18. – P. 37-59.

поступила в редакцию 03.06.2006

принята к печати 21.06.2006