

Обзор литературы

Микрохимеризм и патология щитовидной железы: перспективы дальнейшего изучения**Сабанова Е.А., Платонова Н.М., Мельниченко Г.А.***ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия*

В обзоре обсуждается новый феномен в медицине и эндокринологии — микрохимеризм (МХ), представляющий собой присутствие в тканях и/или кровеносной системе организма-хозяина небольшого количества генетически отличных клеток, способных к длительному персистированию. Данное состояние может развиваться вследствие двустороннего клеточного обмена во время нормально протекающей беременности между организмом матери и плода. Помимо этого, МХ может возникнуть в результате фетофетальных взаимодействий и ятрогенных влияний, таких как гемотрансфузия и трансплантация органов.

Отдаленные последствия этого феномена стали предметом пристального внимания сравнительно недавно. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о широком диапазоне биологических эффектов микрохимерных клеток на организм.

Согласно одной из гипотез, МХ рассматривается как одно из ключевых звеньев патогенеза аутоиммунных заболеваний. Предполагается, что клетки-химеры способны провоцировать реакции по типу “трансплантат против хозяина” и “хозяин против трансплантата”. Ряд исследований посвящен изучению роли МХ в патогенезе аутоиммунных тиреопатий. Данная теория могла бы объяснить преобладание заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста и частую манифестацию в послеродовом периоде.

Другая гипотеза рассматривает способность микрохимерных клеток участвовать в процессах регенерации тканей и оказывать протективное воздействие на ряд онкологических заболеваний. Группой итальянских исследователей проводится активное изучение роли МХ при папиллярном раке щитовидной железы.

Более глубокое понимание природы МХ и его роли в развитии рака щитовидной железы может способствовать расширению терапевтического диапазона, выявлению новых профилактических мишеней и прогностических критериев в отношении данного заболевания.

Ключевые слова: микрохимеризм, рак щитовидной железы, болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото.

Microchimerism and thyroid disorders: current knowledge and future prospects**Sabanova E.A., Platonova N.M., Melnichenko G.A.***Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation*

This review will provide an overview of a novel phenomenon in medicine and endocrinology known as microchimerism (MC). MC is defined as the long-term presence of genetically distinct populations of cells in peripheral blood and tissues of individual. This condition may be caused by the transplacental bidirectional cell trafficking between mother and fetus during pregnancy. Other sources are the passage from a twin or a vanished twin and iatrogenic interventions such as organ transplantation and blood transfusion.

Long-term consequences of MC and its influence on woman's health are under active investigation. Recent studies have shown a broad spectrum of its biological effects either beneficial or adverse.

MC has been suggested to play a key role in the pathogenesis of autoimmune diseases. It is assumed that microchimeric cells could initiate a “graft versus host” or “host versus graft” reactions. MC has been extensively studied in autoimmune thyroid diseases (AITD). MC could explain the higher prevalence of AITD in females and frequent manifestation during the postpartum period.

It is proposed that microchimeric cells could reduce the risk of cancer development and be a part of tissue repair. MC has also been investigated in papillary thyroid cancer.

Further studies of this phenomenon are mandatory to get more insights about its role in thyroid cancer and AITD development. This could provide novel therapeutic, preventive or prognostic perspectives regarding these diseases.

Key words: microchimerism, thyroid cancer, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease.

Введение

Плацентарный барьер является проницаемым для клеток плода и матери, что приводит к двустороннему клеточному обмену во время нормально протекающей беременности [1–3]. Проникновение фетальных клеток в организм беременной женщины

происходит достаточно рано, так, микрохимеризм (МХ) был обнаружен в периферической крови уже на сроке 4 нед гестации [4]. На экспериментальной модели у мышей было показано, что клетки-химеры мигрируют в материнские органы до начала формирования плаценты [5]. Количество микрохимерных

фетальных клеток нарастает по мере прогрессирования беременности, а в послеродовом периоде наблюдается тенденция к снижению их числа [6].

Поступление материнских клеток в организм плода впервые было описано A.G. Reynolds в 1955 г., когда был выявлен трансплацентарный перенос метастатических клеток меланомы [7]. Фетальные и материнские микрохимерные клетки способны длительно сохраняться в организме и могут быть обнаружены в крови и тканях спустя десятилетия после завершения беременности [8–10].

Длительное персистирование объясняется способностью к внедрению в тимус и костный мозг организма-хозяина с последующей пролиферацией и дифференцировкой [11, 12]. Было показано, что одним из предрасполагающих факторов долгосрочного присутствия клеток-химер в чужеродном организме является совместимость по HLA II класса [13].

Микрохимерные клетки были обнаружены во многих тканях, включая кожу, печень, легкие, почки, сердце, костный мозг и щитовидную железу (ЩЖ) [9, 14, 15].

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о широком диапазоне биологических эффектов микрохимерных клеток на организм, как с полезными, так и с нежелательными последствиями.

По одной из версий, МХ рассматривается как одна из перспективных теорий патогенеза аутоиммунных заболеваний [16, 17]. Предполагается, что клетки-химеры способны провоцировать реакции по типу “трансплантат против хозяина” и оказывать непосредственное цитотоксическое воздействие, будучи представлены иммунокомпетентными клетками [18].

Связь микрохимеризма и аутоиммунной патологии интенсивно изучается при системной склеродермии, синдроме Шегрена, ревматоидном артрите, первичном билиарном циррозе, сахарном диабете 1 типа и аутоиммунных тиреопатиях [19–22].

Под полезными отдаленными последствиями МХ понимается возможная роль в восстановлении тканей с учетом способности микрохимерных клеток приобретать характеристики определенных клеточных линий организма-хозяина [23]. Была показана способность микрохимерных клеток экспрессировать тканевые маркеры гепатоцитов, кардиомиоцитов, тироцитов, а также эпителиальные, гемопоэтические и лейкоцитарные тканевые маркеры [24–27].

Подобные свойства связывают с вовлечением в процесс как гемопоэтических, так и мезенхимальных стволовых клеток, клеток-предшественников, ассоциированных с беременностью, а также феноменом “слияния” [28–31].

В свете вышеизложенного изучается протективный потенциал микрохимерных клеток при ряде он-

кологических заболеваний, в том числе при раке щитовидной железы.

Методы, используемые для выявления МХ

МХ может быть обнаружен в периферической крови и тканях. Проще всего микрохимерные клетки выявить у женщин, имевших в анамнезе беременность плодом мужского пола, путем обнаружения в их организме клеток с мужской ДНК. В качестве маркеров служат участки Y-хромосомы – SRY-ген, локализованный на ее коротком плече, и/или DYS14, находящийся в интроне 1 многокопийного гена, кодирующего белок TSPY. Для амплификации этих участков используется полимеразная цепная реакция (ПЦР) [32].

С помощью качественной ПЦР можно выявить факт наличия микрохимеризма [17]. Количественная ПЦР в режиме реального времени позволяет отобразить количество микрохимерных клеток на 100 000 клеток организма-хозяина [33].

Метод иммунофлюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) позволяет выявлять не только мужские клетки среди женских, но и женские среди мужских, что дает возможность использовать методику для обнаружения и фетального, и материнского МХ. Для обнаружения материнского МХ также может применяться HLA-типирование на основе ПЦР с выявлением неунаследованных антигенов главного комплекса гистосовместимости [34].

Бесспорным преимуществом FISH является возможность точного подсчета микрохимерных клеток [35]. Следует также учитывать различную чувствительность используемых методик. С помощью количественной ПЦР одна фетальная клетка может быть обнаружена среди 100 000 [33], с помощью FISH – среди 2 000 000 материнских [18].

Микрохимеризм и аутоиммунные тиреопатии

Впервые феномен микрохимеризма заинтересовал тиреоидологов в 2001 г., когда M. Klintschar и соавт. обнаружили клетки-химеры в ткани щитовидной железы у лиц с тиреоидитом Хашимото [36]. С учетом ранее накопившихся свидетельств в пользу участия МХ в развитии аутоиммунных заболеваний, дальнейшие исследования были направлены на изучение возможного вклада МХ в патогенез аутоиммунного поражения ЩЖ.

Данная гипотеза позволила бы объяснить склонность к манифестации и быстрому прогрессированию данной группы заболеваний в послеродовом периоде, а также почти десятикратное преобладание заболеваемости среди женщин [37].

В ходе упомянутого исследования ткань ЩЖ, полученная в результате тиреоидэктомии, подвергалась изучению на предмет наличия фетальных клеток посредством обнаружения маркера Y-хромосомы — SRY-гена с помощью качественной ПЦР у двух групп пациенток: с тиреоидитом Хашимото и узловым зобом. В исследовании участвовали только женщины, имевшие в анамнезе роды плодом мужского пола. Микрохимеризм был выявлен у 8 из 17 пациенток с болезнью Хашимото и только у 1 пациентки из 25 с узловым зобом [36].

C. Renne и соавт. изучали полученную после тиреоидэктомии 49 женщин ткань ЩЖ, фиксированную и заключенную в парафиновые блоки, на предмет МХ с помощью FISH. Фетальные клетки были обнаружены в 60% случаев у пациенток с тиреоидитом Хашимото, 40% — с болезнью Грейвса и лишь у 22% — при не аутоиммунной патологии [35].

С использованием метода иммунофлуоресцентной гибридизации *in situ* была обнаружена значительная вариабельность количества инфильтрирующих ткань щитовидной железы микрохимерных клеток (от 15 до 4900 на 100 000 клеток) при тиреоидите Хашимото [38].

Также было отмечено, что выявляемость МХ выше при использовании FISH на замороженных срезах тканей, нежели на заключенных в парафин. Авторы объясняют подобные различия большей фрагментацией ДНК при заключении срезов тканей в парафиновые блоки [39].

Последующие исследования подтвердили высокую распространенность микрохимеризма в ткани ЩЖ у лиц с аутоиммунными тиреопатиями [40].

Сделанные выводы нашли подтверждение на экспериментальной модели у животных.

M. Imaizumi и соавт. изучали зависимость фетального микрохимеризма и аутоиммунного тиреоидита (АИТ) у мышей. Было отмечено, что индуцированный АИТ ассоциирован с большим накоплением фетальных клеток в ткани щитовидной железы во время беременности. Так, у 46% мышей экспериментальной группы было выявлено присутствие фетальных клеток по сравнению с 20% контрольной ($p < 0,05$). Клетки были представлены CD^{4+} Т-лимфоцитами и дендритными антигенпрезентирующими клетками, способными оказывать влияние на иммунные процессы в ткани железы [41].

Однако имеются данные о присутствии микрохимерных клеток в не пораженной патологическим процессом ткани ЩЖ. M. Koortmans и соавт., изучая аутопсийный материал, выявили МХ в 8 случаях из 44 с концентрацией 1–3 клетки на слайд [15].

Позже T. Lerez и соавт. продемонстрировали почти повсеместную распространенность МХ в пе-

риферической крови пациентов с аутоиммунными тиреопатиями. Наибольшая концентрация обнаруживалась у пациентов с болезнью Грейвса — 14–29 фетальных клеток на 1 000 000 материнских, в то время как среди здоровых лиц контрольной группы данный показатель варьировал от 0 до 5 ($p = 0,0061$). Количество фетальных клеток в крови у пациентов с тиреоидитом Хашимото составило 7–11 микрохимерных клеток на миллион, в сравнении с контролем $p < 0,05$ [18].

Несмотря на значительную распространенность МХ у пациентов с аутоиммунными тиреопатиями как в ткани ЩЖ, так и в периферической крови, непосредственная роль фетальных клеток в развитии данной патологии остается неясной. Предполагается, что клетки-химеры способствуют инициированию реакции по типу “трансплантат против хозяина”. В послеродовом периоде вследствие реактивации иммунной системы микрохимерные клетки, представленные Т-клетками, моноцитами, макрофагами и естественными киллерами, могут быть активированы и провоцировать локальную иммунную реакцию против материнских антигенов [42, 20], как это было показано у пациентов с системной склеродермией [43]. По мнению T. Lerez, фетальные клетки, представленные цитотоксичными CD^{8+} Т-лимфоцитами, разрушают тироциты с последующим развитием гипотиреоза. У пациентов с болезнью Грейвса большинство фетальных клеток представлено В-лимфоцитами, которые могут быть активированы фетальными CD^{4+} Т-клетками, также обнаруженными в крови данной группы пациентов. В последующем активированные В-лимфоциты вырабатывают антитела к рецептору тиреотропного гормона [44, 18].

В одном из исследований проводилось изучение корреляции между подозреваемыми маркерами АИТ и фетальным микрохимеризмом. И хотя достоверной связи обнаружено не было, что авторы объясняют малой выборкой, была выявлена большая распространенность маркеров DQA1*0501-DQB1*0201 и DQB1*0301 среди пар мать–ребенок с фетальным микрохимеризмом [35].

Неизвестно, являются ли данные аллели предикторами микрохимеризма как причины аутоиммунной реакции, или способствуют поражению ЩЖ с последующей предрасположенностью к инфильтрации ткани фетальными клетками.

Нельзя также исключить, что большая распространенность фетального микрохимеризма у пациентов с аутоиммунной патологией может быть вызвана аномальным проникновением микрохимерных клеток в организм матери из-за нарушения плацентарного барьера на фоне уже существовавшего аутоиммунного поражения [36]. Известно, что при ано-

материи плаценты число циркулирующих клеток плода в венозной крови матери возрастает с 1–6 до 20–1500 клеток/мл.

Тот факт, что МХ в ткани ЩЖ выявляется лишь у части пациентов с ее аутоиммунным поражением, может быть объяснен недостаточной чувствительностью используемых методик, а также наличием микрохимерных клеток с женским набором хромосом.

Учитывая возможную патогенетическую роль фетального МХ в развитии аутоиммунных тиреопатий, рядом исследователей было предположено, что рождаемость является фактором риска для данного заболевания.

Проводилось несколько крупных эпидемиологических исследований с целью выявления связи между титром антитиреоидных антител и рождаемостью. Результаты оказались достаточно противоречивыми. В 2005 г. в Австралии было проведено исследование, включавшее 1045 женщин. Зависимости между беременностью в анамнезе и антителами к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) и тиреоглобулину (ТГ) выявлено не было, и вклад фетального микрохимеризма в развитие аутоиммунного поражения щитовидной железы был поставлен под сомнение [45]. В 2006 и 2010 гг. подобные исследования были проведены в Дании и Японии на когортах численностью 3712 и 675 женщин соответственно, однако искомой зависимости также обнаружено не было [46, 47]. В 2011 г. было опубликовано американское исследование, включавшее 17 298 женщин и частично опровергавшее выводы трех вышеупомянутых. Авторы заявляли о достоверной положительной корреляции между высокой концентрацией АТ к ТПО (>500 IU/mL) и числом родов в анамнезе, сделав вывод, что именно большое количество беременностей рассматривается как фактор риска значительно повышенного количества АТ к ТПО [48].

Однако согласно исследованию, проведенному H.S. Gammill и соавт., прямая корреляция между количеством беременностей и числом микрохимерных клеток в организме женщины отсутствует. Было продемонстрировано, что с каждой последующей беременностью общее количество клеток-химер не увеличивается, но происходит своеобразный сдвиг в сторону доминирования фетального МХ над материнским, т.е. один вид микрохимерных клеток замещает собой другой [49].

Микрохимеризм и рак щитовидной железы

В свете ряда недавних исследований значительный интерес представляет изучение влияния МХ на течение и риск развития онкологических заболеваний.

Учитывая способность к дифференцировке в различные клеточные типы с экспрессией специфических тканевых маркеров, было предположено, что МХ может принимать участие в регенерации тканей и элиминации опухолевых клеток, тем самым оказывая протективное действие в отношении ряда онкологических заболеваний.

Впервые изучение влияния МХ на злокачественные новообразования было проведено в 2003 г. D. Cha и соавт. среди пациенток с раком шейки матки [26]. Была обнаружена большая распространенность фетальных клеток в цервикальной ткани исследуемой группы в отличие от контрольной. Для уточнения природы обнаруженных клеток выполнялось иммунофенотипирование, в результате которого наблюдалась способность к экспрессии эпителиального маркера — цитokerатина и маркера гемопоэтических клеток — CD45-антигена. По результатам исследования было выдвинуто предположение, что CD45-положительные микрохимерные клетки могут инициировать локальное иммунное повреждение, predisposing к опухолевой трансформации клеток. Однако возможность участия фетальных клеток, экспрессировавших эпителиальный маркер, в репарации поврежденной ткани также не исключалась.

В последующем V.K. Gadi и соавт. выявили, что распространенность МХ в периферической крови у пациенток с раком молочной железы достоверно ниже, чем у здоровых женщин. Было предположено, что фетальные клетки могут оказывать протективное действие в отношении данного заболевания [50]. В пользу этой гипотезы также свидетельствовало, что уровень микрохимерных клеток был низким и на стадии рака *in situ* [51]. В результате чего был сделан вывод, что отсутствие фетальных клеток в крови не является следствием инвазивного рака, а predisposes к нему.

На первом симпозиуме по микрохимеризму, проходившем в Австрии в 2013 г., V.K. Gadi сообщил о готовящемся клиническом исследовании, в ходе которого планируется искусственное повышение уровня МХ у пациенток с 4-й стадией рака молочной железы путем введения им стволовых клеток периферической крови их детей [52].

Активное изучение возможной роли МХ в развитии рака ЩЖ проводится группой итальянских ученых [53, 25]. Согласно проведенным исследованиям, была выявлена высокая распространенность МХ в ткани ЩЖ у пациентов с папиллярным раком с концентрацией около 10 клеток на 1 млн материнских [25].

В связи с ранее продемонстрированной способностью фетальных клеток дифференцироваться в эпителиальные и гемопоэтические [26] проводилось

иммунофенотипирование обнаруженных клеток-химер. В качестве маркера тироцитов использовался ТГ, в качестве маркера гемопоэтических клеток — CD45-антиген.

ТГ-положительные клетки участвовали в формировании тиреоидных фолликулов. Микрохимерные клетки, экспрессировавшие CD45-антиген, обнаруживались с меньшей частотой. Было предположено, что они вовлечены в процесс элиминации опухолевых клеток.

В другом исследовании было показано, что распространенность МХ в периферической крови у пациенток с папиллярным раком достоверно ниже, чем у здоровых женщин (49 и 77,6% соответственно, $p = 0,002$). Причем у части пациенток, чья кровь была негативной на МХ, фетальные клетки обнаруживались в ткани пораженной железы [53]. Подобное явление авторы объясняют миграцией фетальных клеток-предшественников из кровеносного русла с последующим накоплением и дифференцировкой в пораженной ткани. Неизвестно, может ли отсутствие микрохимерных клеток в периферической крови или же их низкая концентрация расцениваться как дополнительный фактор риска развития рака ЩЖ.

И хотя патогенетическая роль МХ в развитии опухолевого процесса не исключается, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют в пользу МХ как протективного фактора в отношении рака ЩЖ.

Заключение

Таким образом, присутствие микрохимерных клеток в организме женщины является распространенным явлением и следствием нормально протекающей беременности.

МХ чаще определяется в ткани ЩЖ и периферической крови у пациенток с аутоиммунными тиреопатиями, чем у здоровых лиц.

Предполагается, что МХ способен провоцировать локальную иммунную реакцию против материнских антигенов в ткани железы, а также представлять собой мишень для иммунной системы матери. В пользу участия МХ в патогенезе аутоиммунных тиреопатий также свидетельствует распространенность подозреваемых генетических маркеров среди пар мать—ребенок с фетальным микрохимеризмом.

Данный феномен рассматривается как одна из привлекательных гипотез генеза аутоиммунных тиреопатий, которая могла бы объяснить преобладание заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста и частую манифестацию в послеродовом периоде.

Определенный интерес представляет изучение высокого титра фетальных клеток у пациентов с бо-

лезнью Грейвса как возможного предиктора рецидива заболевания после курса консервативной терапии.

Активно проводится изучение роли МХ при папиллярном раке ЩЖ. Предполагается способность фетальных клеток участвовать в процессах регенерации, а также способствовать элиминации опухолевых клеток. Были описаны клетки-химеры, способные к экспрессии ТГ и морфологически неотличимые от тироцитов остальной ткани ЩЖ.

Было показано, что распространенность МХ в периферической крови у пациенток с папиллярным раком ЩЖ достоверно ниже, чем у здоровых женщин, что авторы объясняют миграцией микрохимерных клеток в железу с последующим накоплением и дифференцировкой. Однако, учитывая результаты подобных исследований при раке молочной железы, данное заключение нуждается в дальнейшем уточнении.

Последующие исследования могут определить возможность использования количественного показателя микрохимерных клеток в крови в качестве предиктора развития рака ЩЖ или тяжести его течения.

Понимание роли и места МХ в развитии рака ЩЖ может открыть новые пути для исследований в области клеточной терапии данного заболевания, что может иметь принципиальное значение для пациентов с метастатическим поражением органов и резистентных к радиойодтерапии.

В настоящий момент в Эндокринологическом научном центре разрабатывается проект по изучению МХ при высокодифференцированном раке ЩЖ и аутоиммунных тиреопатиях.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Обзорная работа выполнена при поддержке ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России.

Список литературы

1. Lo YM, Lau TK, Chan LY, Leung TN, Chang AM. Quantitative analysis of the bidirectional fetomaternal transfer of nucleated cells and plasma DNA. *Clinical Chemistry*. 2000 Sep;46(9):1301-1309.
2. Dawe GS, Tan XW, Xiao Z-C. Cell Migration from Baby to Mother. *Cell Adhesion & Migration*. 2014;1(1):19-27. doi: 10.4161/cam.4082
3. Burlingham WJ. A Lesson in Tolerance — Maternal Instruction to Fetal Cells. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(13):1355-1357. doi: 10.1056/NEJMcibr0810752
4. Thomas MR, Williamson R, Craft I, Yazdani N, Rodeck CH. Y chromosome sequence DNA amplified from peripheral blood of women

- in early pregnancy. *The Lancet*. 1994;343(8894):413-414. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91248-3
5. *Sunami R, Komuro M, Tagaya H, Hirata S*. Migration of microchimeric fetal cells into maternal circulation before placenta formation. *Chimerism*. 2014;1(2):66-68. doi: 10.4161/chim.1.2.14301
6. *Ariga H, Ohto H, Busch MP, Imamura S, Watson R, Reed W, et al*. Kinetics of fetal cellular and cell-free DNA in the maternal circulation during and after pregnancy: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Transfusion*. 2001;41(12):1524-1530. doi: 10.1046/j.1537-2995.2001.41121524.x
7. *Reynolds AG*. Placental Metastasis from Malignant Melanoma: Report of a case. *Obstetrics and Gynecology*. 1955;6(2):205-209.
8. *Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA*. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(2):705-708. doi: 10.1073/pnas.93.2.705
9. *O'Donoghue K, Chan J, de la Fuente J, Kennea N, Sandison A, Anderson JR, et al*. Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy. *The Lancet*. 2004;364(9429):179-182. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16631-2
10. *O'Donoghue K, Sultan HA, Al-Allaf FA, Anderson JR, Wyatt-Ashmead J, Fisk NM*. Microchimeric fetal cells cluster at sites of tissue injury in lung decades after pregnancy. *Reproductive BioMedicine Online*. 2008;16(3):382-390. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60600-1
11. *Fugazzola L, Cirello V, Beck-Peccoz P*. Fetal microchimerism as an explanation of disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2010;7(2):89-97. doi: 10.1038/nrendo.2010.216
12. *Khosrotehrani K, Leduc M, Bachy V, Huu SN, Oster M, Abbas A, et al*. Pregnancy Allows the Transfer and Differentiation of Fetal Lymphoid Progenitors into Functional T and B Cells in Mothers. *The Journal of Immunology*. 2008;180(2):889-897. doi: 10.4049/jimmunol.180.2.889
13. *Berry SM, Hassan SS, Russell E, Kukuruga D, Land S, Kaplan J*. Association of Maternal Histocompatibility at Class II HLA Loci with Maternal Microchimerism in the Fetus. *Pediatric Research*. 2004;56(1):73-78. doi: 10.1203/01.pdr.0000129656.10005.a6
14. *Koopmans M, Hovinga ICL, Baelde HJ, Fernandes RJ, de Heer E, Bruijn JA, et al*. Chimerism in Kidneys, Livers and Hearts of Normal Women: Implications for Transplantation Studies. *American Journal of Transplantation*. 2005;5(6):1495-1502. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00858.x
15. *Koopmans M, Kremer Hovinga ICL, Baelde HJ, Harvey MS, de Heer E, Bruijn JA, et al*. Chimerism occurs in thyroid, lung, skin and lymph nodes of women with sons. *Journal of Reproductive Immunology*. 2008;78(1):68-75. doi: 10.1016/j.jri.2008.01.002
16. *Miech RP*. The role of fetal microchimerism in autoimmune disease. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2010;3(2):164-168.
17. *Adams KM, Nelson JL*. Microchimerism: an investigative frontier in autoimmunity and transplantation. *JAMA*. 2004 Mar 3;291(9):1127-1131. doi: 10.1001/jama.291.9.1127
18. *Ludgate M, Lepez T, Vandewoestyne M, Hussain S, Van Nieuwerburgh F, Poppe K, et al*. Fetal Microchimeric Cells in Blood of Women with an Autoimmune Thyroid Disease. *PloS One*. 2011;6(12):e29646. doi: 10.1371/journal.pone.0029646
19. *Endo Y*. Possible contribution of microchimerism to the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Rheumatology*. 2002;41(5):490-495. doi: 10.1093/rheumatology/41.5.490
20. *Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA*. Identification of Fetal DNA and Cells in Skin Lesions from Women with Systemic Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(17):1186-1191. doi: 10.1056/nejm199804233381704
21. *de Vries RRP, D'Amato J, Schreuder GMT, Claas FHH, van Rood JJ, ten Wolde S, et al*. Influence of non-inherited maternal HLA antigens on occurrence of rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 1993;341(8839):200-202. doi: 10.1016/0140-6736(93)90065-o
22. *Suskind DL, Rosenthal P, Heyman MB, Kong D, Magrane G, Baxter-Lowe LA, et al*. Maternal microchimerism in the livers of patients with biliary atresia. *BMC Gastroenterology*. 2004;4:14. doi: 10.1186/1471-230X-4-14
23. *Nassar D, Droicourt C, Mathieu-d'Argent E, Kim MJ, Khosrotehrani K, Aractingi S*. Fetal progenitor cells naturally transferred through pregnancy participate in inflammation and angiogenesis during wound healing. *FASEB Journal*. 2012 Jan;26(1):149-157. doi: 10.1096/fj.11-180695
24. *Khosrotehrani K, Johnson KL, Cha DH, Salomon RN, Bianchi DW*. Transfer of fetal cells with multilineage potential to maternal tissue. *JAMA*. 2004 Jul 7;292(1):75-80. doi: 10.1001/jama.292.1.75
25. *Cirello V, Recalcati MP, Muzza M, Rossi S, Perrino M, Vicentini L, et al*. Fetal cell microchimerism in papillary thyroid cancer: a possible role in tumor damage and tissue repair. *Cancer Research*. 2008 Oct 15;68(20):8482-8488. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0672
26. *Cha D*. Cervical cancer and microchimerism. *Obstetrics and Gynecology*. 2003;102(4):774-781. doi: 10.1016/s0029-7844(03)00615-x
27. *Stevens AM, Hermes HM, Rutledge JC, Buyon JP, Nelson JL*. Myocardial-tissue-specific phenotype of maternal microchimerism in neonatal lupus congenital heart block. *The Lancet*. 2003;362(9396):1617-1623. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14795-2
28. *Khosrotehrani K*. Multi-lineage potential of fetal cells in maternal tissue: a legacy in reverse. *Journal of Cell Science*. 2005;118(8):1559-1563. doi: 10.1242/jcs.02332
29. *Leduc M, Aractingi S, Khosrotehrani K*. Fetal-cell microchimerism, lymphopoiesis, and autoimmunity. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2009;57(5):325-329. doi: 10.1007/s00005-009-0044-7
30. *Alvarez-Dolado M, Pardo R, Garcia-Verdugo JM, Fike JR, Lee HO, Pfeffer K, et al*. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature*. 2003;425(6961):968-973. doi: 10.1038/nature02069
31. *Klonisch T, Drouin R*. Fetal-maternal exchange of multipotent stem/progenitor cells: Microchimerism in diagnosis and disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2009;15(11):510-518. doi: 10.1016/j.molmed.2009.09.002
32. *Bianchi DW, Shuber AP, Demaria MA, et al*. Fetal cells in maternal blood: Determination of purity and yield by quantitative polymerase chain reaction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1994;171(4):922-926. doi: 10.1016/s0002-9378(94)70059-1
33. *Ando T, Davies TF*. Postpartum autoimmune thyroid disease: The potential role of fetal microchimerism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(7):2965-2971. doi: 10.1210/jc.2002-021903

34. Lambert NC, Erickson TD, 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 & Rheumatism*. 2004;50(3):906-914. doi: 10.1002/art.20200
35. Renne C, Ramos Lopez E, Steimle-Grauer SA, et al. Thyroid fetal male microchimerisms in mothers with thyroid disorders: Presence of y-chromosomal immunofluorescence in thyroid-infiltrating lymphocytes is more prevalent in hashimoto's thyroiditis and graves' disease than in follicular adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(11):5810-5814. doi: 10.1210/jc.2004-1049
36. Klitschar M, Schwaiger P, Mannweiler S, et al. Evidence of fetal microchimerism in hashimoto's thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(6):2494-2498. doi: 10.1210/jcem.86.6.7540
37. Ai J, Leonhardt JM, Heymann WR. Autoimmune thyroid diseases: Etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;48(5):641-662. doi: 10.1067/mjd.2003.257
38. Klitschar M. Fetal microchimerism in hashimoto's thyroiditis: A quantitative approach. *European Journal of Endocrinology*. 2006;154(2):237-241. doi: 10.1530/eje.1.02080
39. Ando T, Imaizumi M, Graves PN, et al. Intrathyroidal fetal microchimerism in graves' disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(7):3315-3320. doi: 10.1210/jcem.87.7.8656
40. Srivatsa B, Srivatsa S, Johnson KL, et al. Microchimerism of presumed fetal origin in thyroid specimens from women: A case-control study. *The Lancet*. 2001;358(9298):2034-2038. doi: 10.1016/s0140-6736(01)07099-4
41. Imaizumi M, Pritsker A, Unger P, et al. Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum. *Endocrinology*. 2002;143(1):247-253. doi: 10.1210/endo.143.1.8563
42. Evans PC, Lambert N, Maloney S, et al. Long-term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women and women with scleroderma. *Blood*. 1999;93(6):2033-2037.
43. Burastero SE, Galbiati S, Vassallo A, et al. Cellular microchimerism as a lifelong physiologic status in parous women: An immunologic basis for its amplification in patients with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(4):1109-1116. doi: 10.1002/art.10888
44. Lepez T, Vandewoestyne M, Deforce D. Fetal microchimeric cells in autoimmune thyroid diseases. *Chimerism*. 2014;4(4):111-118. doi: 10.4161/chim.25055
45. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Parity and the risk of autoimmune thyroid disease: A community-based study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(9):5309-5312. doi: 10.1210/jc.2005-0771
46. Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, et al. Lack of association between thyroid autoantibodies and parity in a population study argues against microchimerism as a trigger of thyroid autoimmunity. *European Journal of Endocrinology*. 2005;154(1):39-45. doi: 10.1530/eje.1.02070
47. Sgarbi JA, Kasamatsu TS, Matsumura LK, et al. Parity is not related to autoimmune thyroid disease in a population-based study of japanese-brazilians. *Thyroid*. 2010;20(10):1151-1156. doi: 10.1089/thy.2009.0424
48. Greer LG, Casey BM, Halvorson LM, et al. Antithyroid antibodies and parity: Further evidence for microchimerism in autoimmune thyroid disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;205(5):471.e471-471.e474. doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.060
49. Gammill HS, Guthrie KA, Aydelotte TM, et al. Effect of parity on fetal and maternal microchimerism: Interaction of grafts within a host? *Blood*. 2010;116(15):2706-2712. doi: 10.1182/blood-2010-02-270942
50. Gadi VK, Nelson JL. Fetal microchimerism in women with breast cancer. *Cancer Research*. 2007;67(19):9035-9038. doi: 10.1158/0008-5472.can-06-4209
51. Eun JK, Guthrie KA, Zirpoli G, et al. In situ breast cancer and microchimerism. *Scientific Reports*. 2013;3. doi: 10.1038/srep02192
52. Van Halteren AGS, Sedlmayr P, Kroneis T, et al. Meeting report of the first symposium on chimerism. *Chimerism*. 2014;4(4):132-135. doi: 10.4161/chim.27168
53. Cirello V, Perrino M, Colombo C, et al. Fetal cell microchimerism in papillary thyroid cancer: Studies in peripheral blood and tissues. *International Journal of Cancer*. 2010;126(12):2874-8. doi: 10.1002/ijc.24993

Сабанова Екатерина Артуровна — клинический ординатор ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Российская Федерация. **Платонова Надежда Михайловна** — доктор мед. наук, главный научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Российская Федерация. **Мельниченко Галина Афанасьевна** — доктор мед., профессор, академик РАН, директор института клинической эндокринологии ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Сабанова Екатерина Артуровна — ekaterina.sabanova@gmail.com