

А.Г. Румянцев

РОЛЬ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МАТЕРИ И ПЛОДА В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НОВОРОЖДЕННОГО

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, РФ



Беременные женщины и плод взаимодействуют друг с другом через трансфер от матери к ребенку стволовых и дифференцирующихся клеток иммунной системы, антител (АТ), медиаторов воспаления, антигенов бактерий, вирусов, архей, грибов и простейших, аллергенов, питательных веществ, микроэлементов, а также материнской микробиоты. Трансплацентарный трансфер материнских АТ традиционно считают основным процессом, формирующим иммунитет новорожденных против патогенов, прежде всего входящих в микробиоту матери. Влияние продуктов питания, клеток, белков и микробиоты распространяется как на врожденный, так и приобретенный, адаптивный, иммунитет плода. Это взаимодействие продолжается и после родов, основным регулирующими элементами которого являются грудное вскармливание и формирование иммунного контроля индивидуальной микробиоты ребенка. Трансплацентарный обмен клетками носит двусторонний характер. Стволовые и дифференцирующиеся клетки гемопоэтической и иммунной системы плода обнаруживаются в крови матери на 5–6-й неделе гестации, частота их обнаружения нарастает с ростом гестационного возраста, причем исследования послеродового микрохимизма обнаруживают его у большинства женщин, перенесших беременность. Множественные сигналы с двух сторон образуют сложную систему взаимодействий, которые программируют иммунную систему новорожденных, настраивают ее гомеостатическую регуляцию. Понимание материнского программирования иммунной системы плода и новорожденного может служить основой для новых мер по укреплению здоровья детей.

Ключевые слова: беременность, материнские антитела, медиаторы воспаления, лимфоциты, микрохимизм, микробиота, формирование врожденного и адаптивного иммунитета плода и новорожденного.

Цит.: А.Г. Румянцев. Роль взаимоотношений матери и плода в формировании иммунной системы новорожденного. *Педиатрия*. 2019; 98 (3): 180–187.

A.G. Rumyantsev

THE ROLE OF RELATIONSHIP BETWEEN MOTHER AND FETUS IN NEWBORN'S IMMUNE SYSTEM FORMATION

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Pregnant women and the fetus interact with each other through the transfer from mother to child of stem and immune system differentiated cells, antibodies (AB), inflammatory mediators, antigens of bacteria, viruses, archaea, fungi and protozoa, allergens, nutrients, microelements, as well as maternal microbiota. Transplacental transfer of maternal AB is traditionally considered to be the main process that forms newborn's immunity against pathogens, primarily contained

Контактная информация:

Румянцев Александр Григорьевич – д.м.н., проф., акад. РАН, Президент НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный редактор журнала им. Г.Н. Сперанского Педиатрия
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (495) 287-65-70, E-mail: rum@niidg.ru
Статья поступила 15.04.19, принята к печати 15.05.19.

Contact Information:

Rumyantsev Alexander Grigoryevich – MD., prof., academician of RAS, president of National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, chief editor of *Pediatrics*, Journal named after G.N. Speransky
Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1
Tel.: (495) 287-65-70, E-mail: rum@niidg.ru
Received on Apr. 15, 2019, submitted for publication on May 15, 2019.

in the mother's microbiota. The influence of food, cells, proteins and microbiota extends to both innate and acquired, adaptive, fetal immunity. This interaction continues after childbirth, the main regulatory elements of which are breastfeeding and the formation of the immune control over child's individual microbiota. Transplacental cell exchange is bilateral. Stem and differentiating cells of fetus's hematopoietic and immune systems are detected in the mother's blood at the 5–6th week of gestation, the frequency of their detection increases with the growth of gestational age. Moreover, studies of postpartum microchimerism reveal it in most women who undergone pregnancy. Multiple signals from two sides form a complex system of interactions that program newborn's immune system, adjust its homeostatic regulation. Understanding the maternal programming of the immune system of fetus and newborn can serve as the basis for new measures to improve children's health.

Keywords: pregnancy, maternal antibodies, inflammatory mediators, lymphocytes, microchimerism, microbiota, formation of congenital and adaptive immunity of fetus and newborn.

Quote: A.G. Romyantsev. The role of relationship between mother and fetus in newborn's immune system formation. *Pediatrics*. 2019; 98 (3): 180–187.

Беременные женщины и плод имеют интенсивные и длительные взаимодействия во время беременности, причем множественные молекулярные, белковые, а также клеточные компоненты, циркулирующие у беременных, передаются плоду. Наиболее изученными из этих компонентов являются материнские антитела (АТ), которые обеспечивают новорожденному необходимую защиту в раннем возрасте от инфекционных патогенов до начала вакцинации детей [1]. Менее изученными являются воспалительные сигналы, которые сопровождают здоровую беременность, но могут резко усиливаться при материнских инфекциях. Врожденные и адаптивные иммунные реакции у новорожденных также зависят от диеты матери и питательных микроэлементов.

Иммунный ответ новорожденных считается незрелым, как об этом свидетельствуют повышенная восприимчивость к инфекционным патогенам или субоптимальный ответ на введение вакцин. Множество исследований посвящено адаптивному ответу Т- и В-клеток у новорожденных. В последние годы предметом исследований стали также функции антигенпрезентирующих клеток (АПК) новорожденных и их потенциальная роль в иммунной незрелости. Ответ на инвазирующие патогены, так называемый врожденный иммунный ответ, инициируемый генетически детерминированными, ответственными за распознавание молекулами, обуславливает непосредственный микробицидный эффект и воспаление. Однако теперь стало ясным, что эти молекулы необходимы также для развития адекватного «адаптивного иммунитета» [2]. Открытие и изучение Toll-подобных рецепторов (ТЛР) существенно расширили наши представления о том, каким образом врожденный иммунный ответ и адаптивный иммунный ответ координированно взаимодействуют, создавая системный иммунитет и защиту организма против широкого спектра разнообразных патогенов. Роль «центральных игроков» в процессе взаимодействия двух ветвей иммунного ответа выполняют дендритные клетки (ДК) [3].

Все больше данных свидетельствуют о том, что материнский микробиом и его компоненты являются ключевыми составляющими для развития иммунной системы в утробе матери и после рождения. Материнские клетки также переносятся через плаценту и могут способствовать репродуктивному здоровью через поколения путем индуцирования толерантности к материнским тканевым антигенам (АГ). Вместе эти сигналы, вероятно, образуют сложную сеть взаимодействий, которая обеспечивает пассивный иммунитет новорожденному, программирует иммунную систему новорожденных и настраивает ее гомеостатическую регуляцию [4, 5]. Материнские расстройства, в особенности инфекционные заболевания, изменяют эти сигналы и могут нарушать иммунитет в начале жизни ребенка. Эти изменения могут иметь непосредственное влияние на здоровье плода и новорожденного и, возможно, иметь долгосрочные последствия от младенчества до глубокой старости.

Перенос материнских АТ

Передача материнских АТ происходит внутриутробно, преимущественно через плаценту, а после рождения – через грудное молоко. Она обеспечивает новорожденному пассивный иммунитет против патогенов, которые распространены в популяции. Если уровень материнских АТ слишком низок для оптимальной защиты в течение первых месяцев жизни, его можно повысить путем иммунизации матери против специфических патогенных микроорганизмов, поражающих маленьких детей, что успешно реализуется в клинической практике. Материнская иммунизация против столбняка, коклюша и гриппа успешно применяется в практике и может использоваться для защиты от дополнительных патогенов, например, включающих стрептококки группы В и респираторно-синцитиальный вирус [6].

При рождении IgG является доминирующим иммуноглобулином, обнаруживаемым в сыроворотке плода и новорожденного, при этом уровень

IgM, IgE или IgA является низким. Если раньше считалось, что другие иммуноглобулины не проникают через плацентарный барьер, то последние исследования доказывают, что материнские IgE передаются плоду в виде комплекса IgG/IgE [7]. Уровень внутриутробного IgG медленно увеличивается в течение I и II триместров беременности, а самое большое увеличение наблюдается в III триместре беременности. У доношенных новорожденных уровень IgG близок к 1000 г/дл и составляет около 125% от уровня в материнской сыворотке, что указывает на активный перенос АТ [8]. Основным каналом передачи материнского IgG является плацента, где материнские и плодные сосуды находятся в тесном контакте, IgG может активно транспортироваться с помощью Fc-рецептора новорожденных (FcRn) [9].

Эффективность трансфера материнских IgG зависит от его подкласса; из 4 подклассов человеческого IgG наблюдается преимущественный перенос IgG₁, за которым следуют IgG₄ и IgG₃ с несколько меньшей частотой и низким показателем переноса IgG₂, хотя молекулярная основа этой иерархии до конца не изучена. На перенос IgG также влияет специфичность АГ [10]. В целом, белок-антигенспецифический IgG переносится более эффективно, чем полисахаридспецифический IgG, что, вероятно, связано с низким трансфером IgG₂. Однако различные белковые или полисахаридные АГ переносятся с разной скоростью, и причина этого различия неизвестна. Одним из факторов, которые могут быть обоснованием процесса, является гликозилирование IgG. IgG являются гликопротеинами и несут N-гликаны на Asn297 каждого фрагмента Fc тяжелой цепи. Структура этих гликанов влияет на взаимодействие между IgG и Fc-рецепторами так же, как и на взаимодействие между IgG и комплементом и тем самым изменяет их эффекторные функции [11]. Галактозилирование и сиалилирование IgG возрастают во время беременности, что приводит к более низкому воспалительному потенциалу. Существуют некоторые свидетельства влияния гликозилирования материнских IgG на их перенос, причем у новорожденных по сравнению с матерями выявлены более высокие показатели галактозилирования и сиалилирования иммуноглобулинов. Однако недавние исследования показывают, что эти различия в гликозилировании способны влиять на Fab, а не на Fc-фрагменты материнского IgG [12]. Функциональные последствия гликозилирования материнского IgG для их эффекторных функций после передачи новорожденному неизвестны.

Материнский IgG сталкивается с несколькими анатомическими частями плаценты и должен пересекать два слоя ткани: слой синцитиотрофобласта и эндотелий плода. АТ также должны проходить через строму между этими двумя тканями [13]. FcRn, рецептор класса МНС, является первичным рецептором, который регули-

рует передачу IgG [9]. FcRn обладает высокой аффинностью к мономерному IgG и минимальной аффинностью к комплексному IgG. 5 известных аллелей FcRn не влияют на эффективность переноса или распределение IgG по подклассам [20]. FcRn, возникший в результате дупликации локуса МНС, сохраняет структуру МНС с закрытой пептидсвязывающей бороздкой и связывается с β_2 -микроглобулином. Он в свою очередь связывает константную область IgG на поверхности синцитиотрофобластов и не вызывает структурных изменений АТ. FcRn связывает IgG с высокой аффинностью только при кислотном, а не при физиологическом pH. Внутри плаценты синцитиотрофобласты поглощают жидкость из материнской крови путем пиноцитоза в везикулы, которые превращаются в эндосомы [1]. Окисление происходит в эндосоме и позволяет мембраносвязанному FcRn связывать IgG и предотвращать его расщепление. Затем эндосома перенаправляется на базальную поверхность клетки в неизвестном еще процессе, где FcRn откладывает IgG в нейтральный pH стромы.

Хотя в целом ясно, как IgG движется через слой синцитиотрофобластов, не до конца понятен механизм, с помощью которого он движется через ворсинчатую строму и в конечном итоге через эндотелий плода. Внутри стромы IgG встречается с соединительной тканью и клетками Хофбауэра [14]. Клетки Хофбауэра представляют собой макрофаги плода, которые могут взаимодействовать с IgG через множество Fc-рецепторов. Считается, что одной из функций клеток Хофбауэра является иммунный надзор за счет адсорбции антигенных иммунных комплексов.

Следующим и последним барьером является эндотелий плода. Этот слой образует плотный барьер, непроницаемый для трансинаптического переноса [15]. Поскольку FcRn не экспрессируется на эндотелии плода, то для прохождения через этот слой IgG должен полагаться на один или несколько других рецепторов. Одним из таких рецепторов является FcγRIIb2, Fc-рецептор, экспрессируемый исключительно эндотелиальными клетками плода в капиллярах и терминальных ворсинах. Более того, эндотелиальные клетки плода содержат обильные везикулы, отличные от эндосом или кавеол, которые содержат FcγRIIb и ярко окрашиваются на IgG. Эти везикулы или трубчатые структуры, содержащие IgG, могут быть обнаружены на поверхности клетки и объединяться или распространяться вдоль апикальной/базальной оси. Прямые доказательства роли FcγRIIb в переносе IgG были получены при моделировании *in vitro*.

Таким образом, материнский IgG активно транспортируется через синцитиотрофобласты неонатальным Fc-рецепторам (FcRn), в переносе IgG через плацентарную строму и эндотелий сосудов плода участвуют другие рецепторы, экспрессируемые клетками Хофбауэра и эндотелия капилляров.

Плацентарный перенос IgG является основным механизмом трансфера матери плоду, но кроме этого до рождения перенос также происходит через амниотическую жидкость, а после рождения – через грудное молоко. Механизмы переноса IgG через амниотическую жидкость включают пиноцитоз, диффузию и абсорбцию IgG через кишечник плода. Трансфер АТ через грудное молоко принципиально отличается от внутриутробного переноса. Во время подготовки женщины к лактации лимфоциты слизистых оболочек, в т.ч. кишечной лимфоидной ткани, мигрируют в молочные железы, где они секретируют АТ, в первую очередь IgA и IgM, которые транспортируются полимерным рецептором иммуноглобулина через эпителиальные клетки молочной железы [17]. Связывая токсины, бактерии и макромолекулы в кишечнике новорожденного, материнские АТ выполняют иммуносупрессивную роль и предотвращают воспаление, вызванное оральными АГ, а также участвуют в формировании кишечной флоры.

На внутриутробный перенос материнских АТ могут влиять заболевания матери, в частности, хронические материнские инфекции приводят к снижению трансфера IgG через плаценту. Механизмы, лежащие в основе этого пониженного трансфера, полностью не выяснены. Считается, что гипергаммаглобулинемия, вызванная хроническими инфекциями матери, играет важную роль, насыщая плацентарный FcRn. Например, уровень материнского IgG выше 15 г/л связан со сниженным уровнем трансфера АТ [9], хотя влияние материнской гипергаммаглобулинемии, по-видимому, варьирует между IgG разных подклассов, что указывает на вовлеченность других, по-видимому, клеточных механизмов [36].

Основная роль материнских АТ заключается в предупреждении и/или уменьшении тяжести инфекций и в повышении выживаемости плода, новорожденных и детей младшего возраста. Это также позволяет праймировать иммунную систему плода и новорожденного и приобрести специфическую иммунологическую память против патогенов, тем самым способствуя естественной вакцинации [18]. Необходимо иметь в виду, что материнские АТ также ослабляют ответ на ряд вакцин, вводимых в младенческом возрасте. Величина этого эффекта различается в зависимости от вакцины, и основа этих различий не до конца ясна. Например, материнский IgG заметно снижает эффект иммунизации против кори. Интересно, что исследования указывают на то, что титры нейтрализующих АТ более подвержены влиянию, чем титры цитотоксических АТ, что свидетельствует о вмешательстве в созревание авидности плодового и детского IgG, индуцированного вакциной [19]. Хотя потенциальное влияние материнских АТ на врожденный ответ у младенцев на вакцины систематически не изучался, маскирование эпитопов вакцинных АГ

долгое время считалось центральным механизмом интерференции материнских АТ. Недавние исследования предложили механизм ингибирования ответов В-клеток новорожденных, включающий сшивание ингибиторного рецептора FcγRIIb с помощью материнских комплексов IgG с вакцинным АГ [20]. Поскольку материнская иммунизация все чаще применяется в качестве стратегии защиты плода и новорожденных, проведение исследований сравнительной эффективности материнской и младенческой иммунизации является важной задачей, которую необходимо решить с помощью специально спланированных исследований. Так, иммунизация матери против коклюша снижает младенческую заболеваемость и смертность, вызванную коклюшем, но также снижает реакцию АТ на иммунизацию против коклюша у детей [21]. Хотя клиническое значение этого снижения восприимчивости не оценивалось, дальнейшие исследования влияния материнских АТ на иммунный ответ у младенцев, вероятно, помогут улучшить контроль за инфекционными патогенами в раннем возрасте.

Перенос АГ и аллергенов

Появляется все больше доказательств того, что микробные, вирусные, грибковые АГ и аллергены могут проникать через плаценту. Большая часть этих данных поступает из исследований, выявляющих внутриутробную сенсibilизацию иммунной системы плода к АГ, которым подвергались беременные женщины. В эндемичных областях материнские паразитарные инфекции были связаны с индукцией антигенспецифических адаптивных иммунных ответов у плода. Например, CD4 Т-лимфоциты пуповинной крови кенийских новорожденных обычно продуцируют цитокины в ответ на АГ гельминтов, тогда как у новорожденных в США таких реакций обнаружено не было [22]. Внутриутробная сенсibilизация как Т-, так и В-лимфоцитов может быть выявлена у неинфицированных новорожденных от матерей, которые больны шистоматозом [23]. Аналогичные наблюдения были сделаны у новорожденных от матерей, инфицированных аскаридами [24] или плазмодиями малярии [25]. Ответы цитокинов типа Th1 и Th2, а также ответы IL10 могут быть обнаружены у новорожденных, что подтверждает мнение о том, что у людей фетальные CD4 Т-клетки могут приобретать различные функциональные профили [26]. Прямым доказательством переноса микробных АГ является обнаружение АГ плазмодий малярии в пуповинной крови новорожденных от инфицированных женщин. Интересно, что модель *ex vivo* плацентарной перфузии показала, что перенос АГ зависит от присутствия материнских АТ, что указывает на транспорт иммунных комплексов и на роль материнского иммунитета в этом процессе [27]. Доказано, что внутриутробная сенсibilизация к микробным АГ влияет на иммунный ответ к

гомологичным патогенам после рождения ребенка [23]. Например, у кенийских новорожденных, подвергшихся внутриутробно материнской инфекции нематодами *Wuchereria bancrofti*, у которых не было выявлено ответа Т-клеток пуповинной крови к филяриям, был выявлен более высокий риск послеродовой инфекции, чем у новорожденных с иммунной сенсibilизацией [22]. Интересно, что индуцированный внутриутробный иммунитет, по-видимому, сохраняется не только в период детства, но и сопровождает ребенка в течение его жизни.

Также появляется все больше доказательств того, что плод может быть сенсibilизирован к вакцинным АГ, которым мать подверглась во время беременности. Исследования сообщают о противостолбнячных IgM у некоторых новорожденных от матерей, иммунизированных во время беременности. Поскольку IgM не проникает через плаценту, то это наблюдение предполагает сенсibilизацию фетальных В-лимфоцитов и внутриутробную продукцию собственных иммуноглобулинов.

Частота обнаружения IgM в пуповинной крови была выше, когда женщины были иммунизированы в течение III триместра беременности. Обнаружение специфического к вакцине IgM в пуповинной крови также было задокументировано после иммунизации матери против гриппа. Прямым доказательством праймирования фетальных Т-клеток является обнаружение Т-клеток, специфичных для вируса гриппа, при помощи NLA-пептидных мультимеров. Неизвестно, является ли иммунизация против других инфекций, например, против коклюша во время беременности, сенсibilизирующей для иммунной системы плода. Еще предстоит определить возможные последствия сенсibilизации *in utero* для постнатальных реакций на гомологичные вакцины и защитный иммунитет.

Исследования показывают, что плод также может быть сенсibilизирован к аллергенам. Аллергенспецифический IgE может быть обнаружен в пуповинной крови, но, как было сказано выше, это может быть преимущественно материнский IgE, транспортируемый через плаценту в виде комплексов IgE/IgG [7]. Тем не менее аллерген гусиного пера был обнаружен в амниотической жидкости и пуповинной крови и, следовательно, может распознаваться В- и Т-клетками [30]. Некоторые исследования сообщают о пролиферативных реакциях клеток пуповинной крови на аллергены, но этот вопрос все еще остается спорным [31].

Интерес представляет перенос АГ/аллергенов плода, связанных с питанием матери. Появляется все больше доказательств того, что питательные вещества и материнская диета во время беременности влияют на иммунную систему новорожденного. Исследователи отмечают, что дефицит некоторых микроэлементов влияет на развитие и функционирование иммунной

системы [32]. Например, витамин D, прямой регулятор противомикробных врожденных и адаптивных иммунных реакций, способствует выработке моноцитами антимикробных пептидов в пуповинной крови. Была проведена оценка влияния приема витамина D во время беременности, но клинические испытания не ответили на поставленный исследователями вопрос [33]. Гестационные добавки с рыбьим жиром, по-видимому, могут влиять на иммунные реакции у новорожденного. Добавки рыбьего жира во время беременности связаны со снижением уровня IL13 в пуповинной крови и выработки провоспалительного лейкотриена пуповинной кровью новорожденных при высоком риске развития атопии [34]. Интересно, что потребление необработанного коровьего молока во время беременности приводит к уменьшению риска аллергических расстройств и респираторных инфекций в детском возрасте [35]. Механизм, лежащий в основе этого эффекта, полностью не изучен. Воздействие на беременных женщин сырого молока приводит к увеличению количества и функций регуляторных Т-клеток пуповинной крови и снижению Th2-ответов на аллергены. Эти наблюдения подтверждают раннюю природу происхождения аллергических расстройств и возможности для разработки таргетных профилактических вмешательств. Не исключено, что индукторами этих расстройств могут быть иммунные клетки молока и/или экзосомы молока, содержащие нуклеиновые кислоты животных и их микробиоты.

Перенос медиаторов воспаления

Хронические материнские инфекции обычно связаны с повышенным уровнем про- и противовоспалительных цитокинов не только в крови матери, но и в пуповинной крови, вне зависимости от передачи патогена [23]. У новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, которые сами не инфицированы ВИЧ, в пуповинной крови обнаруживается высокий уровень медиаторов воспаления [36]. Воспалительные реакции, вызванные цитокинами, после рождения могут иметь важные клинические последствия и участвовать в повышенной восприимчивости здоровых детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных родителей, к тяжелым инфекциям.

Индукцированное цитокинами воспаление, вызванное у новорожденного хроническими материнскими инфекциями, также может способствовать развитию иммунных реакций к неродственным патогенам и вакцинам [23]. Новорожденные от матерей с хроническим гепатитом В (HBV) по сравнению с новорожденными, не подверженными HBV, обладают повышенной способностью продуцировать Th1-поляризационный цитокин IL12 и реагировать *in vitro* на неродственные патогены [37]. Было высказано предположение, что этот феномен связан с приобретением врожденной иммунологиче-

ской памяти или «тренированного» иммунитета. Тренированный иммунитет включает эпигенетическое перепрограммирование врожденных иммунных клеток и может играть ключевую роль в защите от патогенных микроорганизмов в раннем детском возрасте [38]. Выявление материнских сигналов, которые могли бы тренировать врожденные иммунные реакции у новорожденного и изменять их способность отвечать на инфекционные патогены после рождения, может в будущем оказывать большое влияние на предотвращение инфекционных заболеваний, поражающих маленьких детей.

Воспалительные реакции у беременных могут генерировать сигналы, которые понижают частоту иммунных ответов у новорожденных. В физиологических условиях повышенные уровни воспалительных цитокинов в плазме обнаруживаются во II и III триместрах беременности [39]. Аналогичные уровни воспалительных цитокинов обнаруживаются в материнской и пуповинной крови после планового кесарева сечения, что указывает на сорегуляцию этих процессов [40]. После родов в плазме пуповинной крови были выявлены более высокие уровни IL6 по сравнению с плановым кесаревым сечением, что подтверждает роль медиаторов воспаления при стимулировании родов [41].

Материнские АТ могут играть важную роль в регуляции воспалительных реакций у новорожденного. Как было сказано выше, материнские IgG приобретают профили гликозилирования, которые обычно связаны со снижением воспалительных реакций и, таким образом, могут ограничивать потенциально вредное воспаление, когда новорожденный или младенец подвергается воздействию микробов [11].

Перенос материнских клеток

Несмотря на догму о непроницаемости плацентарного барьера, циркулирующие материнские клетки проникают через плаценту к плоду во время беременности и интегрируются с иммунной системой плода, создавая состояние материнского микрохимеризма (ММ), так как иммунная толерантность матери к клеткам плода имеет основополагающее значение для успешной беременности. В свою очередь, клетки плода обнаруживаются в крови матери между 4-й и 6-й неделями гестации, достигая пика 100% беременных на 36-й неделе гестации. При нормальной беременности во II триместре число клеток плода в венозной крови матери составляет 1–6 клеток/мл, а при патологии беременности количество циркулирующих клеток плода возрастает до 20–1500 клеток в мл.

ММ может сохраняться в течение всей жизни ребенка, и он задействован в процессе как стимулирования, так и сохранения хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний в контексте основных специфических генов гистосовместимости. Результаты последних исследо-

ваний показывают, что толерантность матери и плода может иметь последствия для здоровья ребенка гораздо дольше, чем только в период беременности и раннего детства [4, 42].

Функциональные возможности химерных материнских клеток неизвестны. В условиях *in vitro* химерные материнские клетки плохо реагируют на аллоантиген. Одной из причин ограниченной способности материнских Т-лимфоцитов реагировать на специфические АГ может являться ограниченный репертуар Т-клеточных рецепторов в трансплантированных материнских клетках. Химерные материнские Т-клетки действительно реагируют на неспецифические митогены, такие как IL2, анти-CD3-АТ или фитогемагглютинин (РНА), а линии материнских клеток были выращены из крови пациентов с иммунодефицитом, демонстрируя пролиферативный потенциал. Эти материнские клеточные линии способны пролиферировать с нормальной скоростью и экспрессировать HLA молекулы. Хотя маркеры активации Т-лимфоцитов были найдены на химерных материнских лимфоцитах, и ММ был связан с реакцией трансплантат против хозяина (РТПХ), у 40% пациентов с выявленным ММ никогда не развивалась РТПХ, указывая на то, что регуляторные механизмы могут контролировать приживленные материнские лимфоциты. Таким образом, ограниченное число материнских клонов Т-лимфоцитов может транспортироваться в плод и клонироваться в ответ на неспецифические раздражители. Тем не менее специфические клоны материнских клеток способны размножаться под действием антигенных стимулов, что показано у детей с комбинированными первичными иммунодефицитами [45].

Важно, что плод также приобретает иммунологическую толерантность к ненаследуемым материнским тканевым АГ (NIMA). NIMA преимущественно вызывают дифференцировку регуляторных CD4 Т (Treg) клеток у плода [46]. Исследования на мышах показывают, что эти Treg-клетки сохраняются до зрелого возраста. NIMA-специфические Treg, приобретенные в младенчестве, сохраняются в половой системе самок мышей. Если взрослые самки мышей спариваются с самцами, экспрессирующими АГ, характерные для NIMA, то их зародыши защищены долгоживущими Treg от иммуноопосредованного истощения. Этот процесс может играть важную роль в репродуктивном здоровье. На людях исследование данного процесса пока не проводилось, но подобный механизм может лежать в основе улучшения выживаемости при трансплантации органов, когда сиблинг-донор экспрессирует материнские АГ, не наследуемые реципиентом [42]. Множество механизмов, вероятно, задействовано в экспансии Treg-клеток плода в ответ на NIMA и другие АГ, воздействию которых подвергается плод. Было выявлено, что гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) плода

вызывают больший рост Treg, по сравнению с ГСК взрослых. Кроме того, недавно было показано, что ДК плода существенно способствуют дифференцировке Tregs [47].

Перенос материнской микробиоты

Общепризнано, что материнская микробиота передается при рождении новорожденному и оказывает влияние на развитие и функционирование иммунитета в дальнейшей жизни ребенка [48]. И это не случайно. Количество, например, бактериальных клеток в организме человека равно около $3,8 \cdot 10^{13}$, т.е. больше, чем клеток в теле человека ($3 \cdot 10^{13}$), а с учетом вирусов, грибов, архей, простейших их количество во много раз больше. Так, количество генов в метагеноме микробиоты кишечника человека составляет более 530 тыс, в то время как у человека всего около 30 тыс генов. Недавние исследования показывают, что этот процесс происходит до рождения посредством воздействия на плод компонентов материнской микробиоты, хотя казалось бы, передача микробиоты как таковой до рождения еще не происходила. Состав материнской микробиоты изменяется во время беременности, и исследования, проведенные на животных, указывают на то, что эти изменения участвуют в физиологической трансформации метаболизма и врожденных иммунных ответов, наблюдаемых у беременных женщин [43]. Исследования, анализирующие микробиоту кишечника и влагалища у беременных женщин, позволяют предположить, что в плаценте может содержаться специфический микробиом, который может влиять на иммунный гомеостаз плода [44].

Изучение постнатального развития микробиоты с использованием количественной ПЦР, секвенирования генов *16S rRNA*, полногеномного секвенирования показало, что микробиота ребенка персонифицирована и окончательно устанавливается в возрасте 2 лет. Попытки модифицировать микробиоту матери во время беременности или лактации бифидобактериями или олигосахаридами, способствующими росту бифидобактерий, с целью влияния на иммунные параметры новорожденных пока оказались unsuccessful. Дети, рожденные кесаревым сечением, к 2-м годам приходят к такому же знаме-

нателью, что и дети, рожденные естественным путем, в целом копирующие микробиоту матери. Эти данные свидетельствуют о том, что микробиота ребенка формируется внутриутробно, что вероятный механизм индукции микробиоты и воспитания толерантности (иммунитета плода) лежат в особенностях питания плода, формирования мекония и его утилизации примитивными макрофагами, которые действуют в индукции как врожденного, так и приобретенного иммунитета к будущей микробиоте ребенка.

Заключение

Множество молекулярных и клеточных компонентов материнского происхождения передается через плаценту, обеспечивает пассивный иммунитет, также влияя на иммунную систему плода, и тем самым программирует постнатальные иммунные ответы. Передача материнских АТ давно признана центральным процессом формирования иммунитета новорожденных против патогенов. Более поздние исследования показали, что материнские АТ могут переносить микробные АГ через плаценту и тем самым влиять на патогенспецифический иммунитет и развитие адаптивного иммунитета. Влияние беременности на гликозилирование материнского IgG может обеспечить дополнительный уровень иммунной модуляции у новорожденного. Эти эффекты, вероятно, являются частью комплекса взаимодействий, включающих воспалительные сигналы, а также реакцию на питательные вещества и аллергены, возникающие у беременных женщин. Требуется дальнейшее изучение этих сложных процессов для выяснения иммунологических и клинических последствий материнского программирования иммунной системы новорожденного. Сравнительное исследование здоровых и осложненных беременностей может предоставить данные для определения ключевых процессов, влияющих на иммунитет младенца. В конечном счете, выявление этих процессов может послужить основой для новых или улучшенных мер, направленных на беременных женщин или новорожденных по укреплению здоровья детей.

Финансирование и конфликт интересов: отсутствуют.

Rumyantsev A.G.  0000-0002-1643-5960

Литература

1. DeSesso JM, Williams AL, Ahuja A, Bowman CJ, Hunt ME. The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy. *Crit. Rev. Toxicol.* 2012; 42 (3): 185–210.
2. Medzhitov R, Janeway C. Innate immunity. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 338–344.
3. Reis E, Sousa C. Toll-like receptors and dendritic cells: for whom the bug tolls. *Semin. Immunol.* 2004; 16: 27–34.
4. 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; 6 (2): 10–14.
5. Румянцев А.Г., Курцер М.А., Мареева Ю.М., Мисюрин А.В. и др. Клиническое значение фетального микрохимеризма у матери. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2012; 7 (2): 103–111.
6. Heath PT, Culley FJ, Jones CE, Kampmann B, Le Doare K, Nunes MC, Sadarangani M, Chaudhry Z, Baker CJ, Openshaw PJM. Group B streptococcus and respiratory syncytial virus immunisation during pregnancy: a landscape analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2017; 17 (7): e223–e234.
7. Bundhoo A, Paveglio S, Rafti E, Dhongade A, Blumberg RS, Matson AP. Evidence that FcRn mediates the transplacental passage of maternal IgE in the form of IgG anti-IgE/IgE immune complexes. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 45 (6): 1085–1098.

8. van den Berg JP, Westerbeek EAM, van der Klis FRM, Berbers GAM, van Elburg RM. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum. Dev.* 2011; 87 (2): 67–72.
9. Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal fc receptor comes of age. *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7 (9): 715–725.
10. van den Berg JP, Westerbeek EAM, Berbers GAM, van Gageldonk PGM, van der Klis FRM, van Elburg RM. Transplacental transport of IgG antibodies specific for pertussis, diphtheria, tetanus, *Haemophilus influenzae* type b, and *Neisseria meningitidis* serogroup C in lower in preterm compared with term infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 29 (9): 801–805.
11. Jennewein MF, Alter G. The Immunoregulatory roles of antibody glycosylation. *Trends Immunol.* 2017; 38 (5): 358–372.
12. Einarsdottir HK, Selman MHJ, Kapur R, Scherjon S, Koelmann CAM, Deelder AM, C. Ellen Van Der Schoot, Gestur Vidarsson, Manfred Wuhrer. Comparison of the fc glycosylation of fetal and maternal immunoglobulin G. *Glycoconj J.* 2013; 30 (2): 147–157.
13. Maltepe E, Fisher SJ. Placenta: the forgotten organ. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2015; 31: 523–552.
14. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Cameiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 2012: 985646.
15. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine.* 2003; 21 (24): 3365–3369.
16. Ishikawa T, Takizawa T, Iwaki J, Mishima T, Ui-Tei K, Takeshita T, Shigeki Matsubara, Toshihiro Takizawa. Fc gamma receptor 1b participates in maternal IgG trafficking of human placental endothelial cells. *Int. J. Mol. Med.* 2015; 35 (5): 1273–1289.
17. Hurley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients.* 2011; 3 (4): 442–474.
18. Zinkemagel RM. Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (18): 1331–1335.
19. Gans HA, Arvin AM, Galinus J, Logan L, DeHovitz R, Maldonado Y. Deficiency of the humoral immune response to measles vaccine in infants immunized at age 6 months. *JAMA.* 1998; 280 (6): 527–532.
20. Kim D, Huey D, Oglesbee M, Niewiesk S. Insights into the regulatory mechanism controlling the inhibition of vaccine-induced seroconversion by maternal antibodies. *Blood.* 2011; 117 (23): 6143–6146.
21. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of prenatal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination on pertussis severity in infants. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 64 (1): 9–14.
22. Malhotra I, Ouma J, Wamachi A, Kioko J, Mungai P, Omollo A, Elson L, Koech D, Kazura JW, King CL. In utero exposure to helminth and mycobacterial antigens generates cytokine responses similar to that observed in adults. *J. Clin. Invest.* 1997; 99 (7): 1759–1766.
23. Dauby N, Goetghebuer T, Kollmann TR, Levy J, Marchant A. Uninfected but not unaffected: chronic maternal infections during pregnancy, fetal immunity, and susceptibility to postnatal infections. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12 (4): 330–340.
24. Guadalupe I, Mitre E, Benitez S, Chico ME, Nutman TB, Cooper PJ. Evidence for in utero sensitization to *Ascaris Lumbricoides* in newborns of mothers with ascariasis. *J. Infect. Dis.* 2009; 199 (12): 1847–1850.
25. Broen K, Bmstoski K, Engelmann I, Luty AJF. Placental plasmodium falciparum infection: causes and consequences of in utero sensitization to parasite antigens. *Mol. Biochem. Parasitol.* 2007; 151 (1): 1–8.
26. Zhang X, Mozeleski B, Lemoine S, Deriaud E, Lim A, Zhivaki D, Azria E, Le Ray C, Roguet G, Launay O, Vanet A, Leclerc C, Lo-Man R. CD4 T cells with effector memory phenotype and function develop in the sterile environment of the fetus. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6 (238): 238 ra72.
27. May K, Grube M, Malhotra I, Long CA, Singh S, Mandaliya K, Werner Siegmund, Christoph Fusch, Henning Schneider, Christopher L. King. Antibody-dependent transplacental transfer of malaria blood-stage antigen using a human ex vivo placental perfusion model. *PLoS One.* 2017; 11: e7986.
28. Vanderbeeken Y, Sarfati M, Bose R, Delespesse G. In utero immunization of the fetus to tetanus by maternal vaccination during pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol. AJRIM.* 1985; 8 (2): 39–42.
29. Rastogi D, Wang C, Mao X, Lendor C, Rothman PB, Miller RL. Antigen-specific immune responses to influenza vaccine in utero. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (6): 1637–1646.
30. Holloway JA, Warner JO, Vance GH, Diaper ND, Warner JA, Jones CA. Detection of house-dust-mite allergen in amniotic fluid and umbilical-cord blood. *Lancet.* 2000; 356 (9245): 1900–1902.
31. Holt PG. Prenatal versus postnatal priming of allergen specific immunologic memory: the debate continues. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (4): 717–718.
32. Marques AH, O'Connor TG, Roth C, Susser E, Bjork-Monsen AL. The influence of maternal prenatal and early childhood nutrition and maternal prenatal stress on offspring immune system development and neurodevelopmental disorders. *Front. Neurosci.* 2013; 7: 120.
33. von Mutius E, Martinez FD. Inconclusive results of randomized trials of prenatal vitamin D for asthma prevention in offspring: curbing the enthusiasm. *JAMA.* 2016; 315 (4): 347–348.
34. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, Prescott SL. Maternal fish oil supplementation in pregnancy reduces interleukin-13 levels in cord blood of infants at high risk of atopy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 33 (4): 442–448.
35. Loss G, Depner M, Ulfman LH, van Neerven RJJ, Hose AJ, Genuncit J. Consumption of unprocessed cow's milk protects infants from common respiratory infections. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (1): 56–62.
36. Ruck C, Reikie BA, Marchant A, Kollmann TR, Kakkar F. Linking susceptibility to infectious diseases to immune system abnormalities among HIV-exposed uninfected infants. *Front. Immunol.* 2016; 7: 310.
37. Hong M, Sandalova E, Low D, Gehring AJ, Fieni S, Amadei B, Simonetta Urbani, Yap-Seng Chong, Ernesto Guccione, Antonio Bertolotti. Trained immunity in newborn infants of HBV-infected mothers. *Nat. Commun.* 2015; 6: 6588.
38. Levy O, Wynn JL. A prime time for trained immunity: innate immune memory in newborns and infants. *Neonatology.* 2014; 105 (2): 136–141.
39. Ross KM, Miller G, Culhane J, Grobman W, Simhan HN, Wadhwa PD, Williamson D, McDade T, Buss C, Entringer S, Adam E, Qadir S, Keenan-Devlin L, Leigh AK, Borders A. Patterns of peripheral cytokine expression during pregnancy in two cohorts and associations with inflammatory markers in cord blood. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 76 (5): 406–414.
40. Bums C, Hall ST, Smith R, Blackwell C. Cytokine levels in late pregnancy: are female infants better protected against inflammation? *Front. Immunol.* 2015; 6: 318.
41. Duncombe G, Veldhuizen RAW, Gratton RJ, Han VKM, Richardson BS. IL-6 and TNFalpha across the umbilical circulation in term pregnancies: relationship with labour events. *Early Hum. Dev.* 2010; 86 (2): 113–117.
42. Kinder JM, Stelzer LA, Arck PC, Way SS. Immunological implications of pregnancy-induced microchimerism. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17 (8): 483–494.
43. Nuricl-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 1031.
44. Gomcz-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Nitert MD. Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 2860.
45. Stevens AM. Maternal microchimerism in health and disease. *Best Practice Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2016; 31: 12–130.
46. Mold JE, Michaelsson J, Burt TD, Muench MO, Beckmann KP, Busch MP, Lee T-H, Nixon DF, Mccune JM. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. *Science.* 2008; 322 (5907): 1562–1565.
47. Kinder JM, Jiang TT, Ertelt JM, Xin L, Strong BS, Shaaban AF, Way SS. Cross-generational reproductive fitness enforced by microchimeric maternal cells. *Cell.* 2017; 162 (3): 505–515.
48. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol. Med.* 2015; 21 (2): 109–117.