



ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр  
детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия  
Рогачева» Минздрава России

# **Интерпретация нарушений клеточной регуляции в клинической медицине**

А.Г. Румянцев

Москва 2019





# *Научно-практическое объединение гематологии и иммунологии*

- Единый онтогенез и гистогенетическая основа кроветворной и иммунной системы (ГСК, стохастическая дифференцировка, миграция в циркуляцию и в ткани, служебные обязанности клеток, межклеточные взаимодействия и апоптоз).
- Контроль клеточного гомеостаза человека (костный мозг – источник СК и клеток - предшественников всех клеточных и тканевых систем, кровь – среда, обеспечивающая транспорт СК в ткани).
- Молекулярно-генетические дефекты ГСК, контроля клеточного гомеостаза – научная основа новых технологий диагностики и лечения наследственных и приобретенных заболеваний человека.
- Завершение эры описательной медицины, переход к клеточной медицине, т. е. изучению нарушений клеточной регуляции многоклеточного организма и разработка методов их коррекции.



# Инфекции клеток крови и их предшественников

## Эритрон

- Парвовирусная инфекция эритроидных предшественников
- Бабезиоз (*B. microti*, *B. divergens*)
- Малярия (*P. Ovale*, *P. Vivax*, *P. falciparum*, *P. malaziae*)

## Мегакариоциты/тромбоциты

- Ингибитор вирусемии и антигенпрезентирующие клетки

## Гранулоциты

- Ингибитор бактериемии и фактор метаинфицирования тканей

## Моноциты/макрофаги

- Бартофель (болезнь кошачьей царапины)
- Туберкулез (п. Коха)
- Сальмонеллез (*S. typhimurium*)
- Брюшной тиф (*S. enterica*)
- Иерсинеоз (*Y. pseudotuberculosis*)
- Паховая гранулема (*Klebsiella granulomatis*)
- Лимфогрануломатоз паховый (*C. trachomatis*, иммунотипы L-1, L-2, L-3)

## Лимфоциты

- ДНК и РНК – вирусы (перечислены ниже)



## *Инфекции гемопоэтических и иммунных клеток ассоциированные с развитием опухолевого процесса*

### **ДНК Вирусы**

1. Вирус гепатита В (HBV)
2. Вирус гепатита С (HCV)
3. Вирус Эпштейна-Барр (EBV)
4. Вирусы папилломы человека (HPV)
5. Вирусы герпеса 6 и 9 типов (HHV)

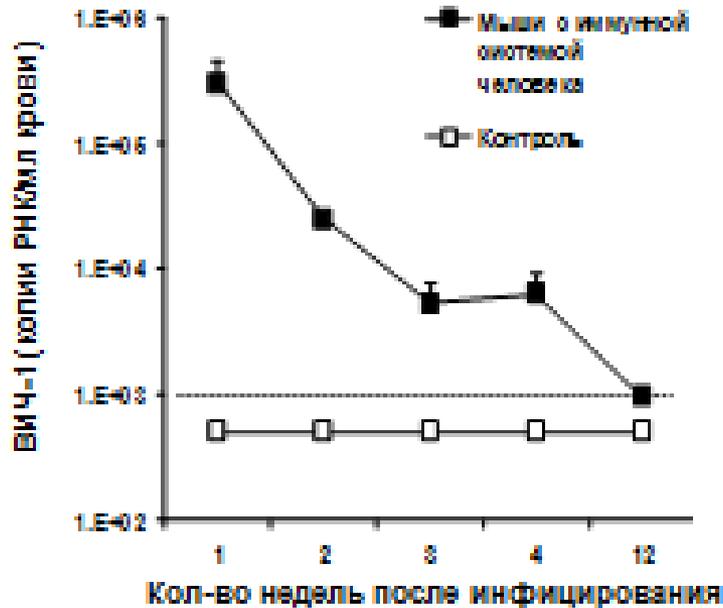
### **РНК Вирусы**

1. Лимфотропный вирус человека (HTLV-1)
2. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)

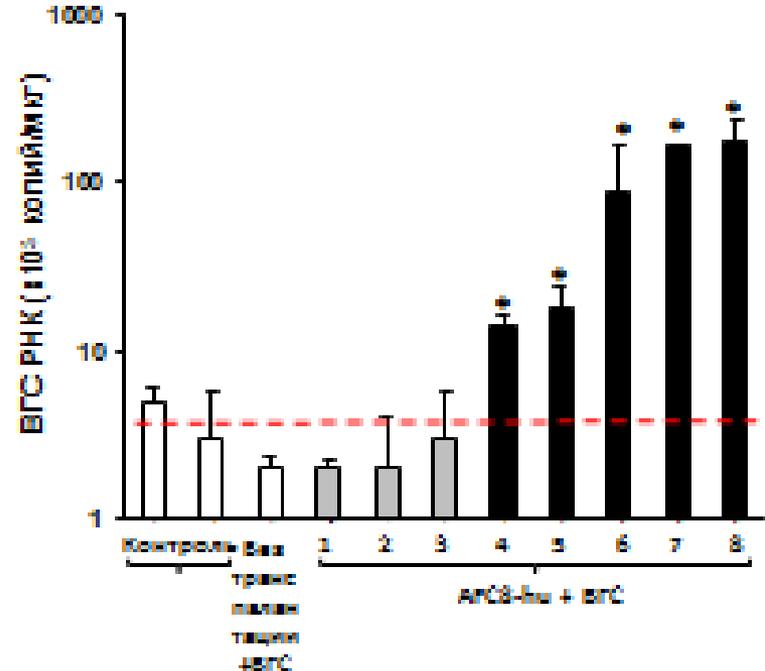


# ВИЧ-1 и ВГС инфицирование гуманизированных мышей (hu-мышей)

### ВИЧ-1 виремия



### ВГС виремия

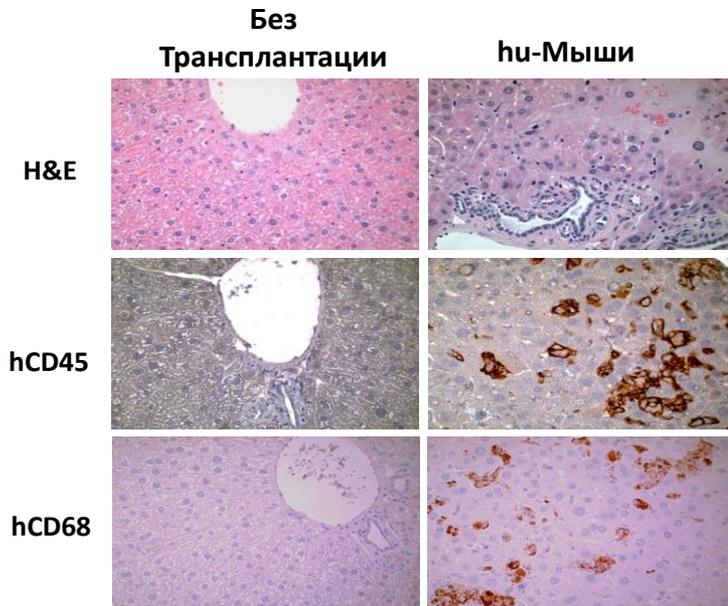


Вывод: Мыши без иммунной системы человека не развивают инфекции

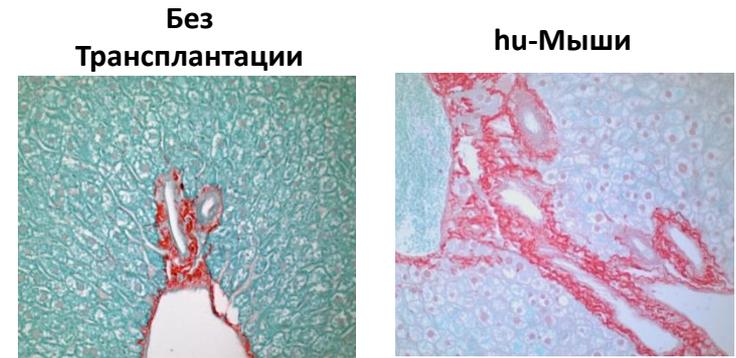


# Поражение печени у ВСТ-инфицированных hu-Мышей:

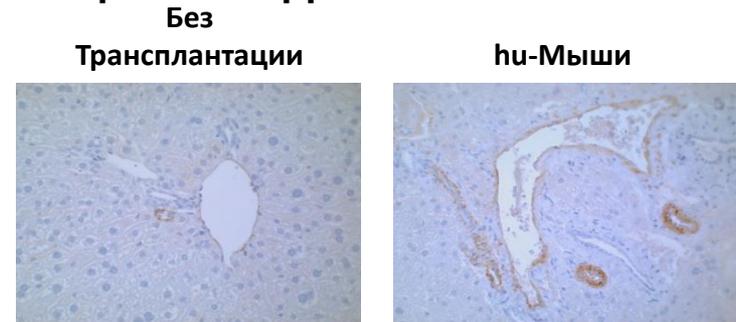
## Лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация



## Тяжелые фибротические изменения



## Активация звездчатых клеток в печени





Костный мозг

Плюрипотентная стволовая клетка

Гемангиобласт

ГСК

AC133+/CD34+/KDR+/  
CD117+/VE-cad-/Tie-2+

ПЭК

AC133+/CD34+/KDR+/  
CD117+/VE-cad-/Tie-2+

Гематопоэтические клетки

AC133-/CD34-/KDR-/  
CD117-/VE-cad-

Эритроциты  
Т-лимфоциты  
В-лимфоциты  
Моноциты/Макрофаги  
Гранулоциты  
Мегакарициты

Моноциты

AC133-/CD34±/KDR-/  
CD14+/VE-cad-/P1H12-

Циркулирующие ПЭК

AC133+/CD34+/KDR±/  
CD14±/VE-cad-/P1H12-

Циркулирующие ПЭК  
(задействованные)

Тканевые ПЭК

AC133-/CD34+/KDR+/  
CD14+/VE-cad+/P1H12+/E-selectin+

Эндотелиальные клетки

AC133-/CD34+/KDR+/  
CD14-/VE-cad+/WF+/P1H12+



# Сосудистая система

Артериальная

Венозная

Лимфатическая



дети  
от 100 до 70 мл/кг

Большой круг 81% а - 14%  
в - 70%

Малый круг 16% а - 12%  
в - 4%

Вывод клинический - венозная система-  
биологический резервуар  
крови

Артериальный насос-сердце

Венозный насос-плантарная система

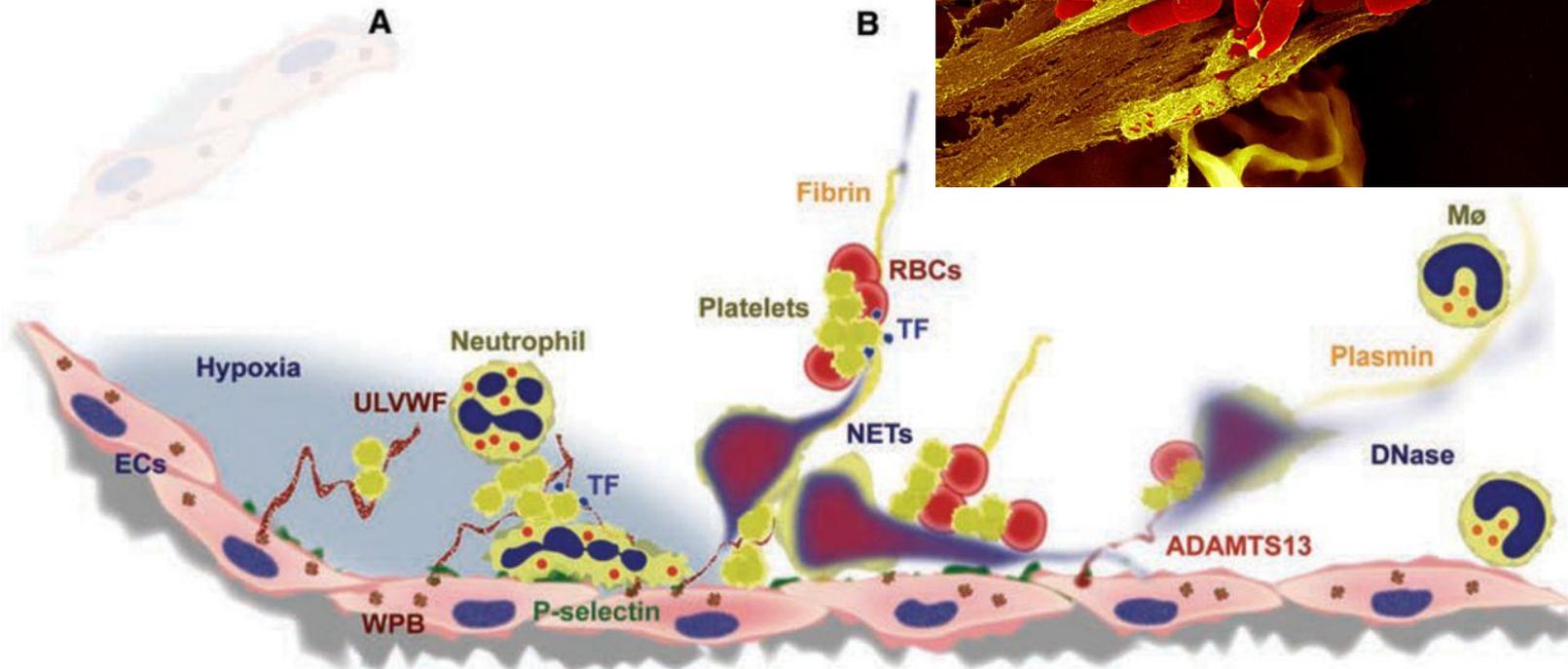
- С яремный
- Т подключичный
- В бронхо-медиастинальный
- О кишечный
- Л поясничный

Лимфоузлы фильтруют лимфу

ductus thoracicus trunkus lymph.dexter



*Механизм развития венозного тромбоза: индукция тромбоцитами выхода внеклеточных ловушек нейтрофилов, которые стимулируют контактный путь свертывания*





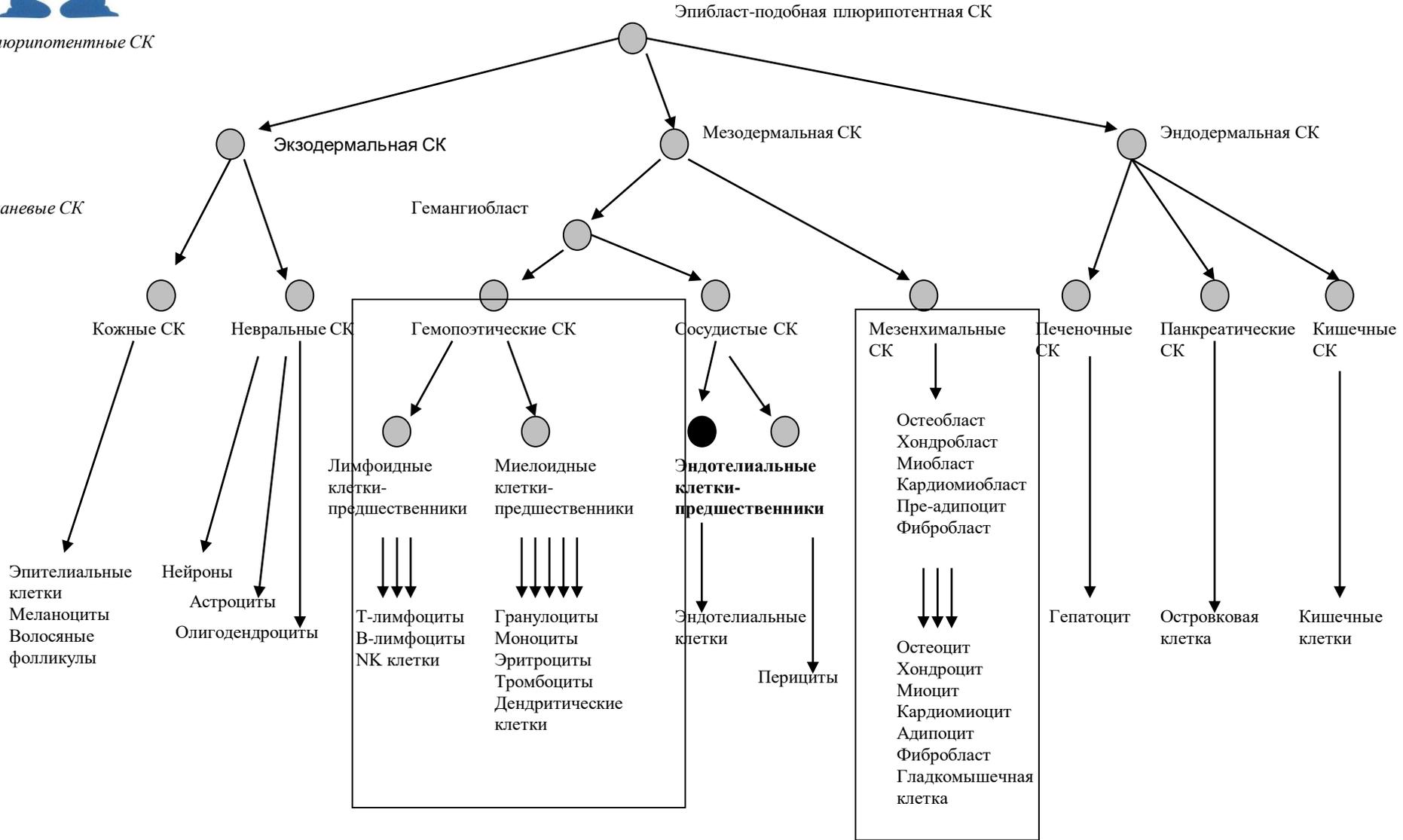
## *Распространенные тромбофилии и ее исходы у взрослых больных*

Факторы риска	Кратность повышения риска
Хирургические вмешательства	6 раз
Злокачественные заболевания	7 раз
Острые инфекции	10 раз
Антифосфолипидный синдром	9 раз
Инсульт	18 раз
Застойная сердечная недостаточность	4 раза
Гипертония	2 раза
Ожирение	4 раза
Варикозное расширение вен	2,5 раза
Иммобилизация	11 раз
Длительные путешествия	1 -4 раза
Беременность	4 раза
ВТЭ в анамнезе	8 раз



Плурипотентные СК

Тканевые СК





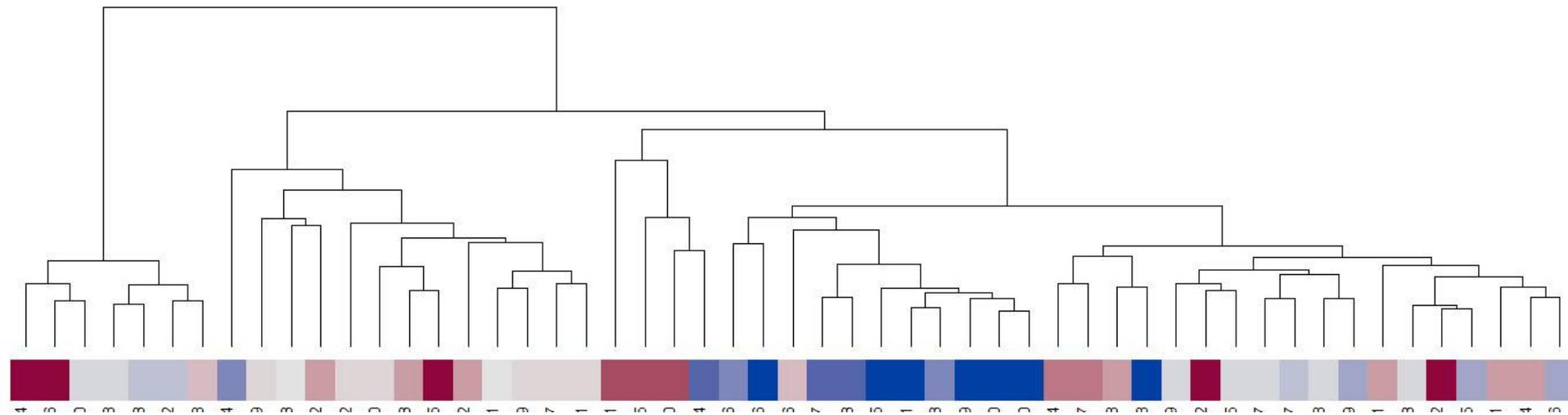
## *Опухоли кроветворной и иммунной системы уникальная модель рака*

- Опухоли кроветворной и иммунной системы (нарушение клеточного гомеостаза и транспортного сопровождения СК всех органов и тканей) – 50% у детей и 10% у взрослых.
- Опухоли центральной и периферической нервной системы – 25% у детей и 10% у взрослых.
- Мутационный инцидент в внутриутробном периоде у детей развития и эволюция опухолей на основе генетических и биологических дефектов, ИДС и синдромов костномозговой недостаточности.
- Сидней Фарбер (1947), эволюция химиотерапии и идеологии технологий лечения – молекулярно-биологический подход научно обоснованного выбора таргетной терапии.
- Клональная сукцессия стволовых клеток – биологическая основа успеха лечения детского рака



## Молекулярный анализ индивидуальной опухоли может предоставить ценнейшую информацию для выбора метода лечения

... но чаще всего им не пользуются



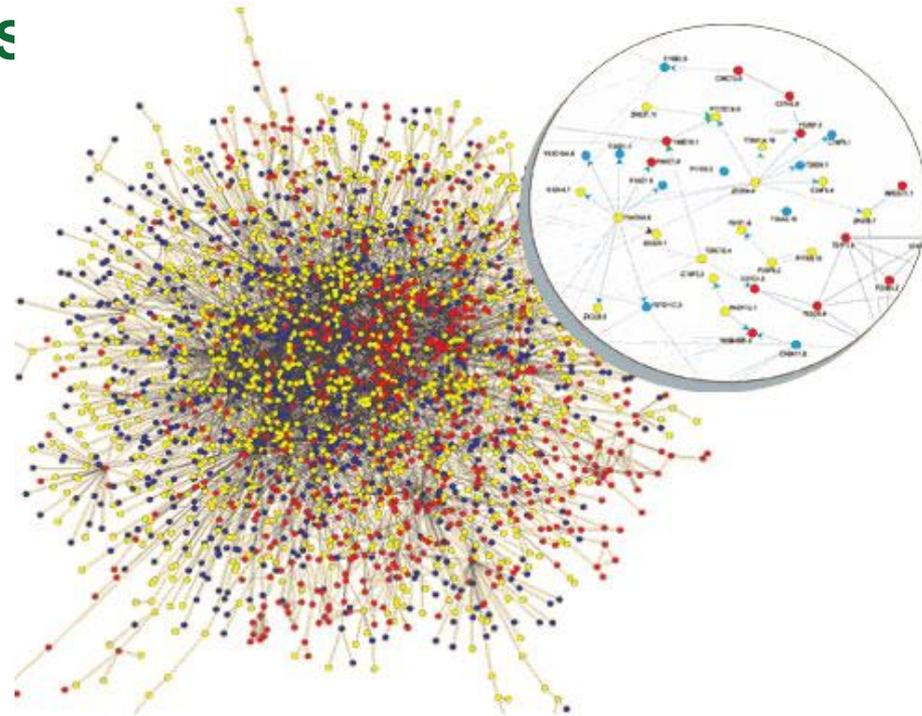
**Это 53 пациента с глиобластомой. Молекулярные профили их опухолей (экспрессия генов) очень сильно различаются. Но им всем назначат одинаковое лечение – хирургию, лучевую терапию и темозоломид. Через год большинство пациентов спрессирует.**

(Лаборатория биоинформатики ФНКЦ ДГОИ)



Но единичные гены маркируют ответ на терапию с ограниченной эффективностью:

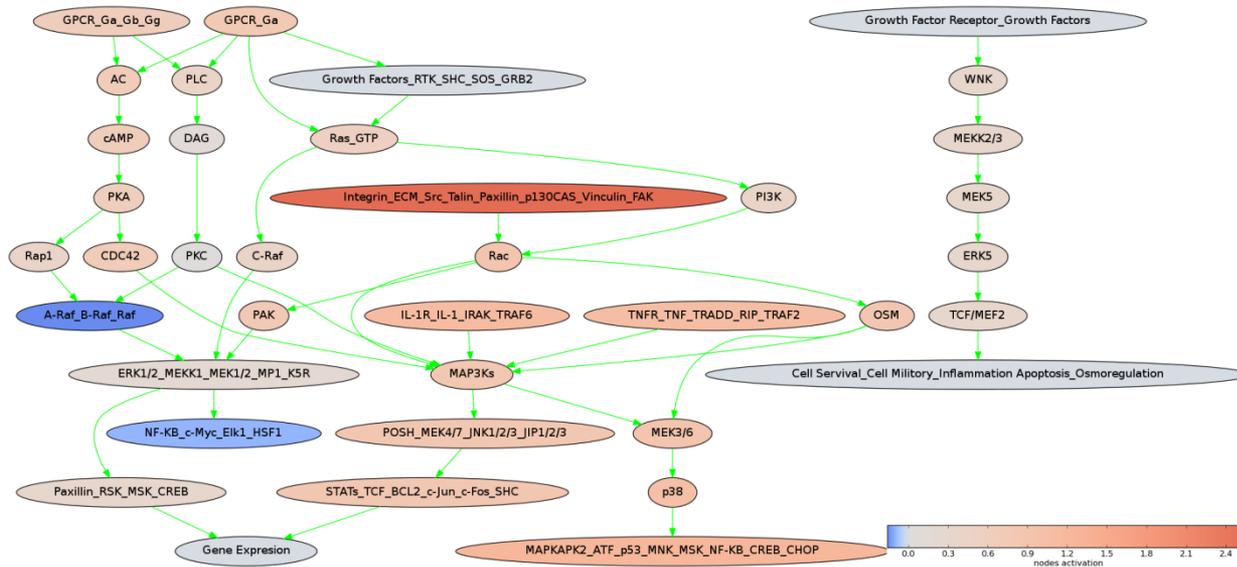
Причина: одну и ту же функцию в клетке могут исполнять многие гены, дублирующие задачи друг друга. Примеры: RAS, HRAS, NRAS, KRAS



На передний план выходят генные ансамбли – молекулярные пути



# Например, анализ внутриклеточных сигнальных путей можно использовать для оптимизации лечения



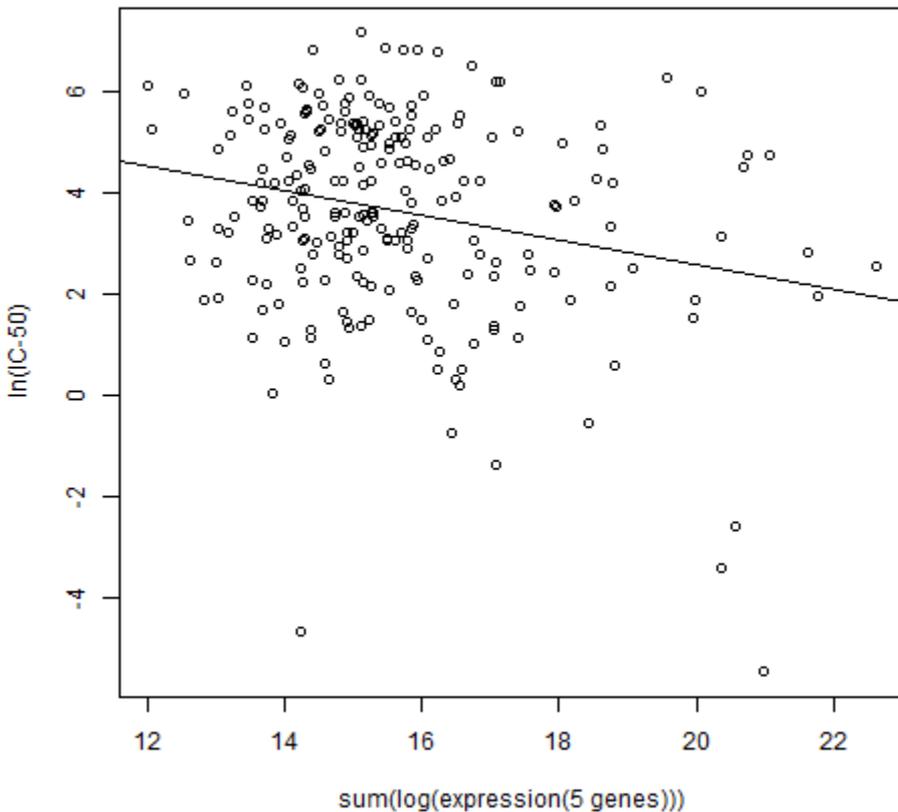
- Каждый сигнальный путь отвечает за какое-то событие в жизни клетки
- Понимание того, как активированы сигнальные пути, позволяет понять, какие процессы изменены на молекулярном уровне при раке
- Это позволяет подобрать эффективные препараты – блокаторы аномально активированных при раке процессов для конкретного пациента



# Сигнальные пути позволяют выявить ответчиков и неответчиков на терапию

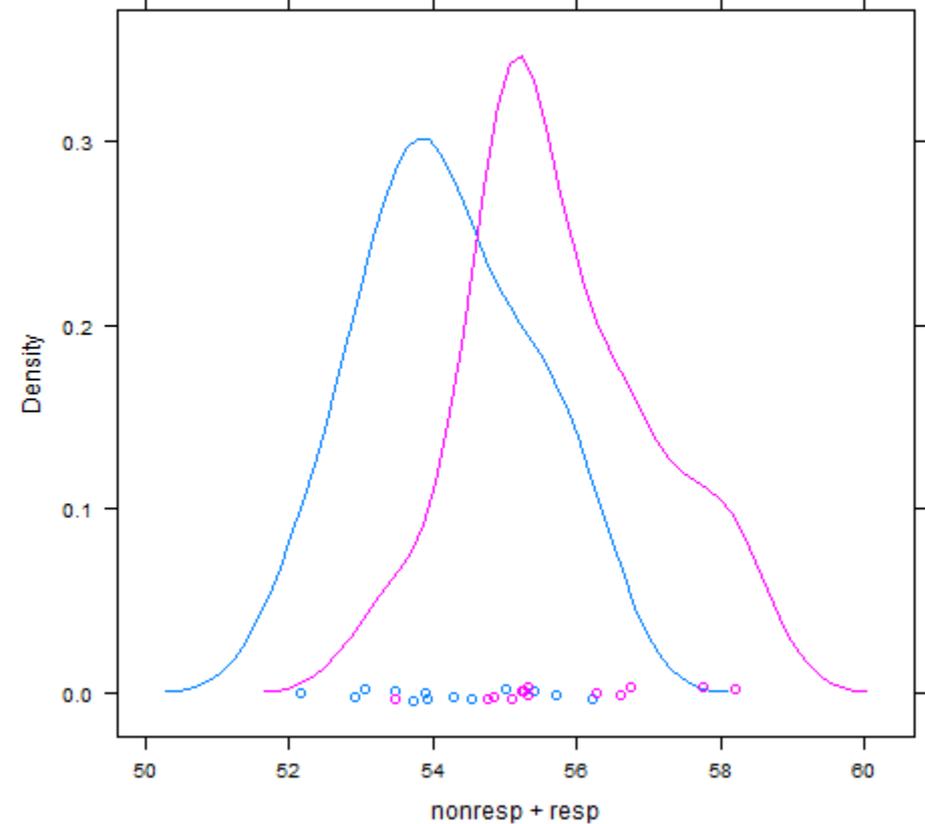
## Клеточные линии (GDSC)

$\tau = -0.1$   $p = 0.025$  ;  $\text{cor} = -0.23$   $p = 0$



## Пациенты с раком почки

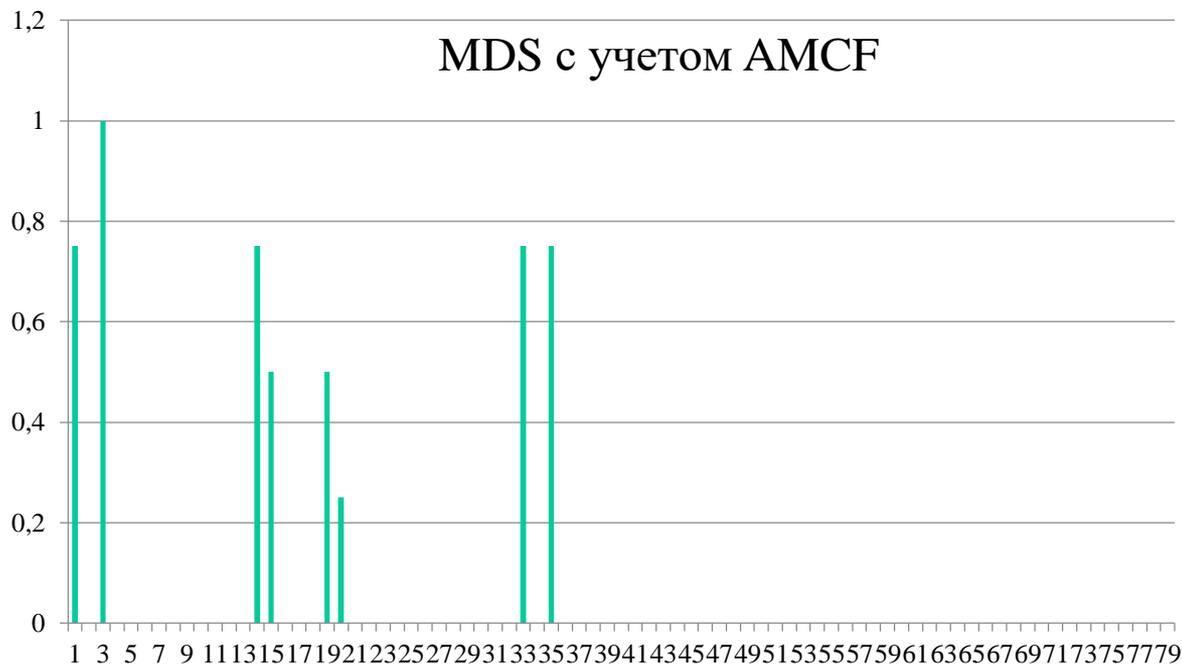
nonresp — (blue line)  
resp — (pink line)  $p=0.013$





По изменениям в активации сигнальных путей, можно составить суммарный рейтинг (от 1-й до 79-й позиции) для таргетных препаратов по каждой нозологии. Пример: гепатоцеллюлярный рак. Эффективность препаратов в клинических испытаниях отмечена по Оу.

Рейтинг, рассчитанный для более 1000 пациентов (Ох), коррелирует с данными клинических испытаний препаратов для гепатоцеллюлярного рака



(Лаборатория биоинформатики ФНКЦ ДГОИ; OncoFinder; ONCOBOX)



## *Концепция биологии развития - новое направление научной и практической медицины*

- Междисциплинарная интеграция гематологии, онкологии и иммунологии в онтогенезе человека выделила ряд общебиологических процессов: СК, ГСК, дифференцировка, пролиферация (клонирование), межклеточное взаимодействие (аутовоспаление), гибель (апоптоз, некроз).
- Клеточный гомеостаз – центральная регулирующая система организма и ее соединение с известными системами регуляции (нервной, эндокринной и др.) принципиально изменит патогенез и лечение основных заболеваний человека.
- Генетические дефекты, инфекции и опухоли регуляторов клеточного гомеостаза лежат в основе фенотипа заболеваний человека
- Опережающее значение производства новых знаний в области клеточного гомеостаза как научной основы клеточных технологий (в 2014 г. в классификаторе ИДС включено >300 заболеваний).
- Развитие новых технологий диагностики и лечения больных, профилактики генных, иммунных, гематологических и онкологических заболеваний требует достоверных научных знаний и методов доказательной медицины.
- Основа персонификации – клеточная регуляция многоклеточного организма человека

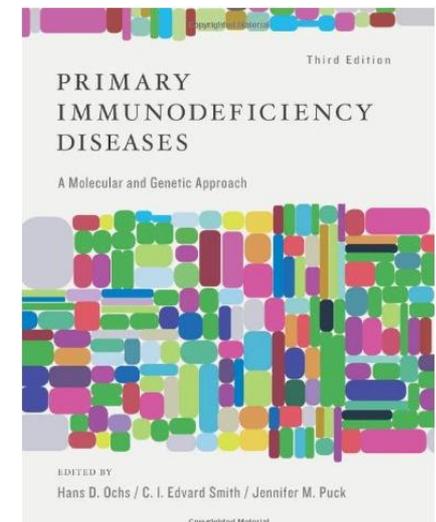


## *ПЕРВИЧНЫЕ ИДС (ПИДС) – генетически обусловленные дефекты иммунной системы*

### ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- ↑ – тяжелые\атипичные инфекции
- частота аутоиммунных проявлений
- ↑ – частота опухолей

Более 300 генетических дефектов





# Маски первичных ИДС

- Инфекционные
- Гематологические и онкологические
- Гастроэнтерологические
- Аутоиммунные\  
аутовоспалительные
- Синдромальные ПИДС





# Аутовоспалительные заболевания



- Генетически обусловленные синдромы
- Нарушение взаимодействия регуляторов воспаления
- Характеризуются периодической лихорадкой в сочетании с симптомами системного воспаления (Возникают при отсутствии инфекционного процесса)
- Не определяются признаки аутоиммунной агрессии (аутоантитела, аутореактивные Т-лимфоциты).



	<b>ЗАБОЛЕВАНИЕ</b>	<b>ГЕН\Хромосома</b>	<b>Белок</b>	<b>Наследование</b>	<b>Секв. гена</b>
<b>Периодические лихорадки</b>	FMF (1945)	<i>MEFV</i> 16p13.3	Pyrin	AR	1997
	Hyper IgD (1984)	<i>MVK</i> 12q24	MVK	AR	1998
	TRAPS (1982)	<i>TNFRSF14</i> 12p13	TNFR1	AD	1999
<b>NLRP-ассоциированные заболевания</b>	FCAS, MWS, CINCA (1940, 1962, 1982)	<i>NLRP3</i> 1q44	Cryopyrin	AD	2000
	FCAS 2 (2008)	<i>NLRP12</i> 14p35	NLPR12	AD	2008
<b>Гранулематозные заболевания</b>	Blau's syndrome (1985)	<i>CARD15/NOD2</i> 16q12	CARD15	AD	2001
<b>Протеосомные заболевания</b>	Nakajo-Nishimura (1993) JMP (2010) CANDLE (2010)	<i>PSMB8</i>	PSMB8	AD	2010
<b>Пиогенные заболевания</b>	PAPA syndrome (1975)	<i>PSTPIP1</i> 15q24	PSTPIP1	AD	2002
	Majeed syndrome (1989)	<i>LPIN2</i> 18p	LPIN2	AR	2005
	DIRA (2009)	<i>IL1RN</i> 2p22	IL1Ra	AR	2009
	DITRA (2011)	<i>IL36RN</i> 2q13	IL36Ra	AD	2011



# Инфекционная маска

Рецидивирующие лихорадки, с увеличением лимфоузлов, иногда – с фарингитом, диарреей





# Поражение кожи и слизистых





# Хирургические маски

## Артрит

- Артропатия
- Хондроартроз
- Неинфекционный остеомиелит

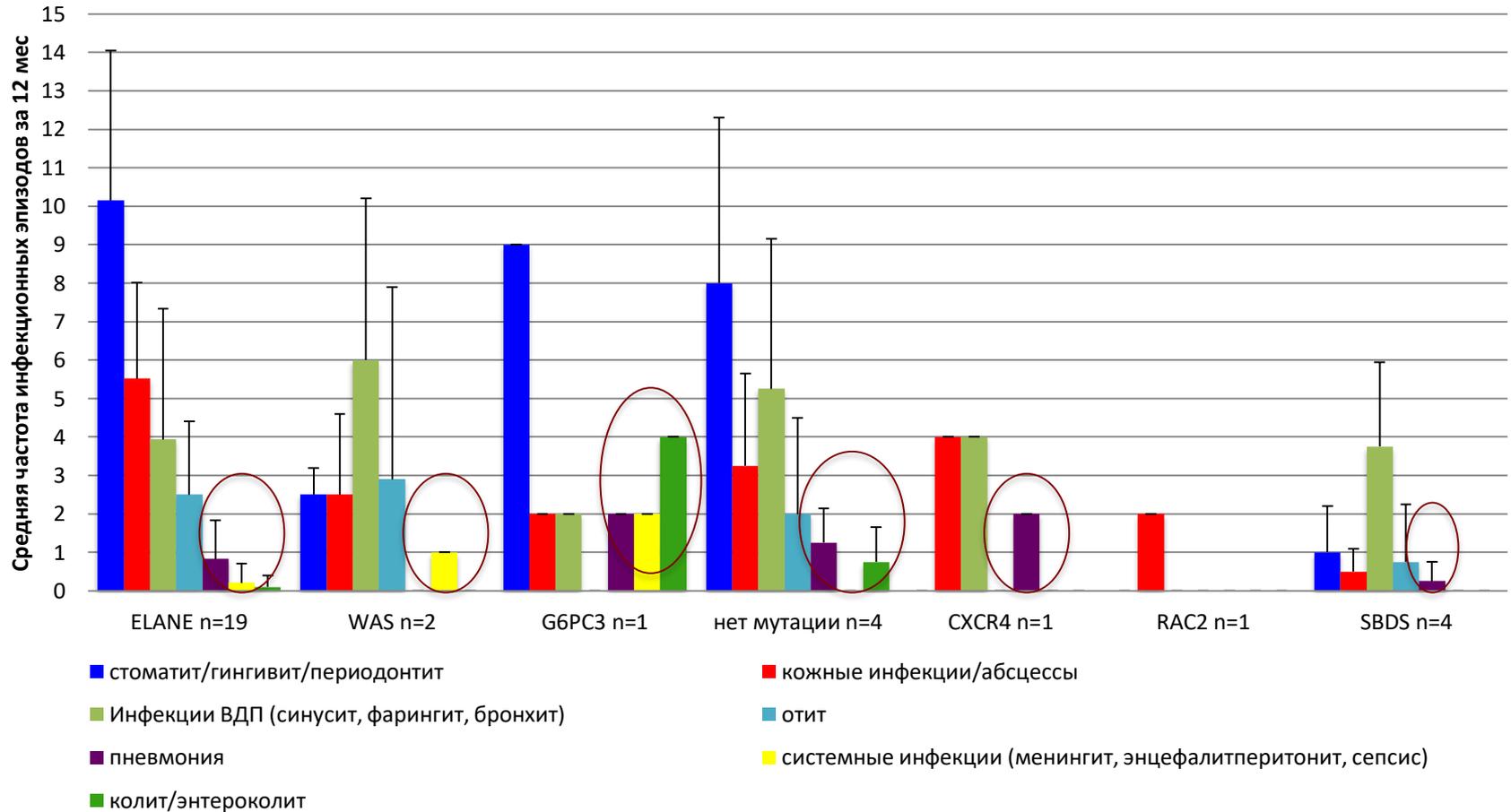


# Другие симптомы

- Полисерозит
- Гепатоспленомегалия
- Кишечный синдром
- Поражение глаз
- Асептический менингит, поражение ЦНС
- Нейросенсорная тугоухость



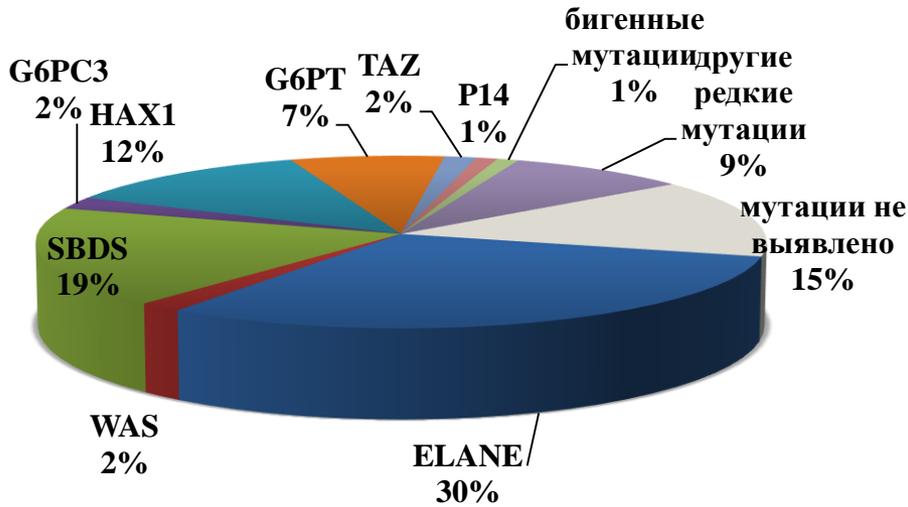
# Инфекционные проявления до терапии Г-КСФ, n=32



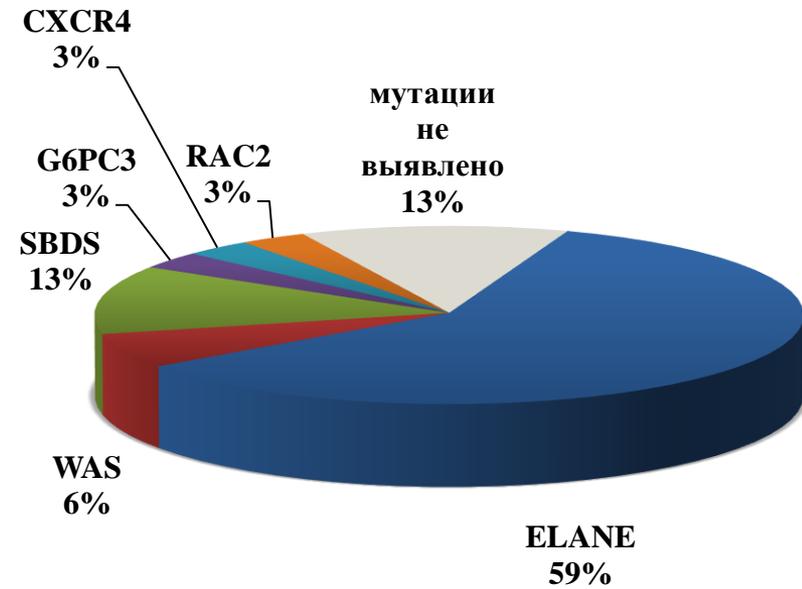


# Распределение генетических дефектов

Данные Европейского SCNIR,  
n=338, 2016



Данные НМИЦ ДГОИ,  
n=32, 2017





# Мутация в гене *ELANE* у пациентов с ТВН и ЦН, по данным НМИЦ ДГОИ, n=19

Тяжелая врожденная нейтропения (ТВН)  
18 пациентов, 3 МДС/ОМЛ

4 пациента  
I60T<sup>2</sup>  
A69E  
P42L

2 пациента  
1МДС/ОМЛ  
A131T  
Q97P

4 пациента  
1МДС/ОМЛ  
P139L  
**W156C**  
**C151S**  
W156R

7 пациентов  
1МДС/ОМЛ  
V257G  
**G214R<sup>4</sup>**  
G214L  
C223Ter

1 пациент  
M1L

5' UTR

Exon 1

Exon 2

Exon 3

Exon 4

Exon 5

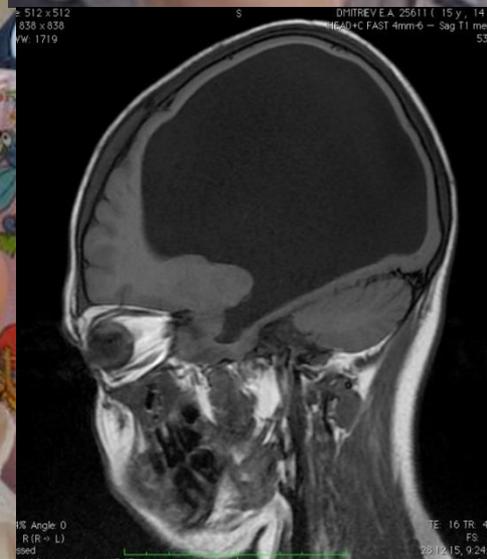
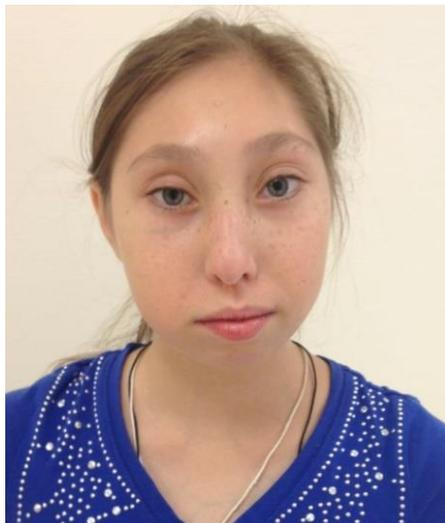
Циклическая нейтропения (ЦН)  
1 пациент,  
0 МДС/ОМЛ

1 пациент  
S46Y

\*МДС/ОМЛ

**\* Плохой ответ на Г-КСФ**

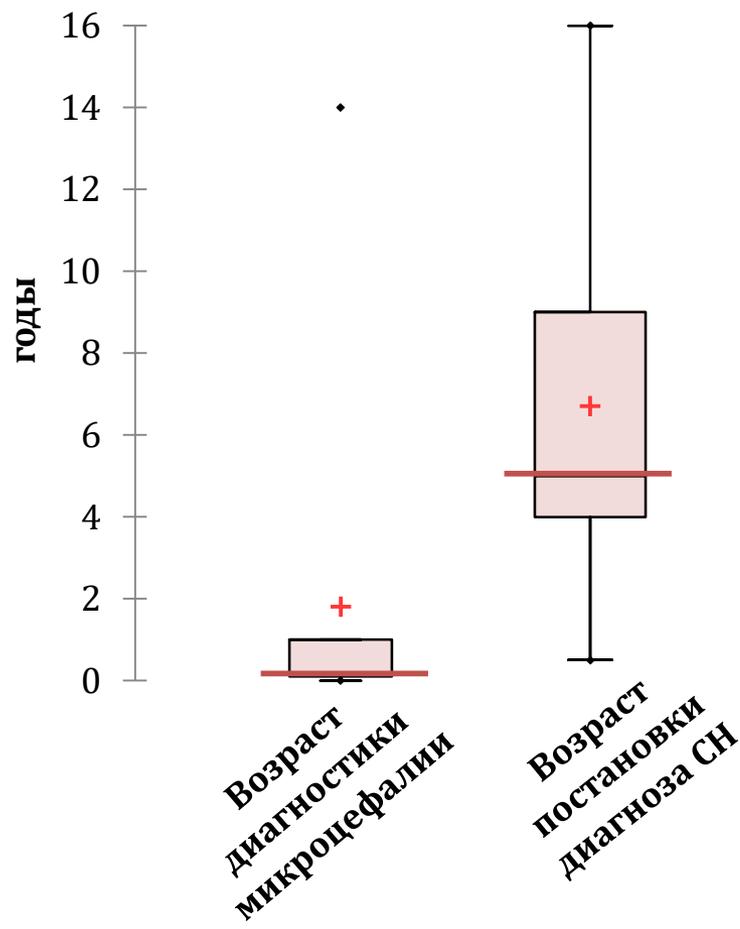
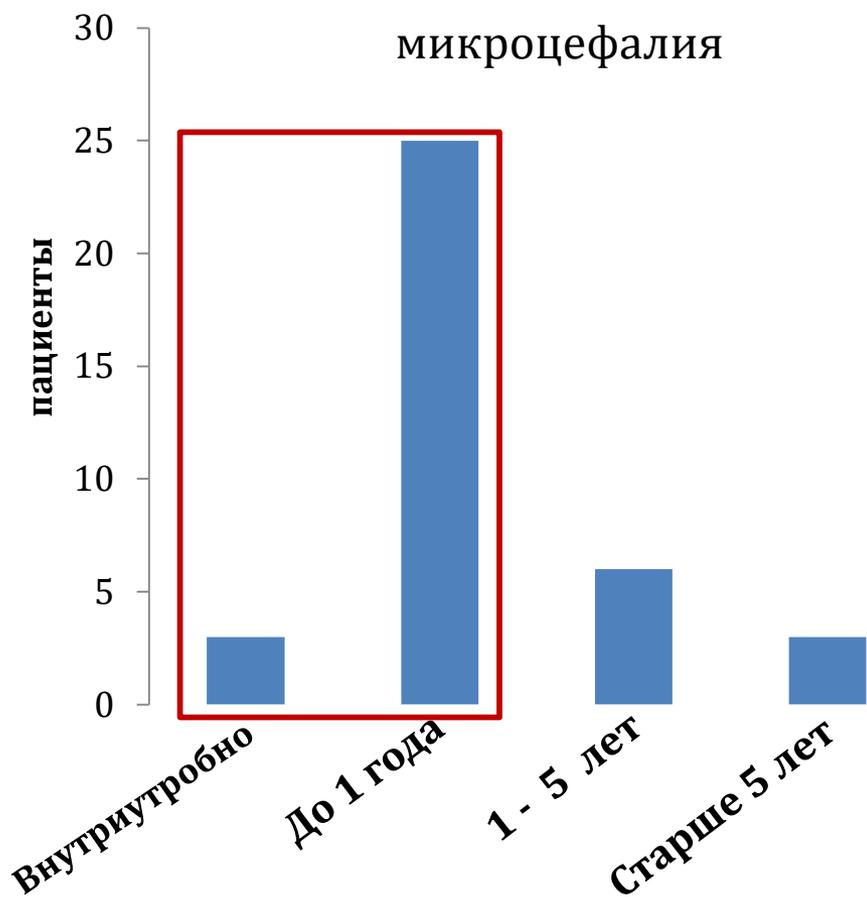
# Фенотипические особенности пациентов с синдромом Ниймеген





## Поздняя диагностика синдрома Ниймеген

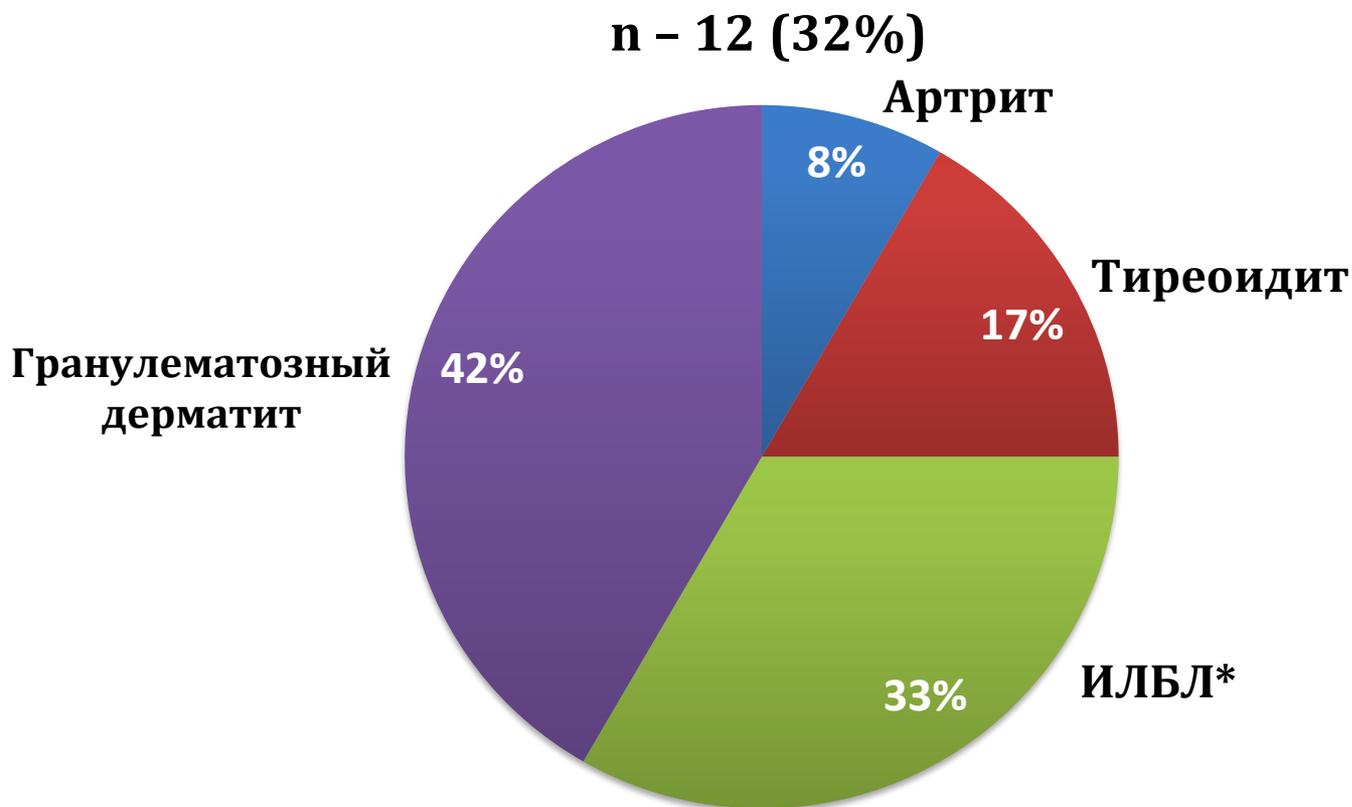
- Верификация диагноза СН **после** развития опухоли у **16/37**





## *Аутоиммунные осложнения у пациентов с синдромом Ниймеген*

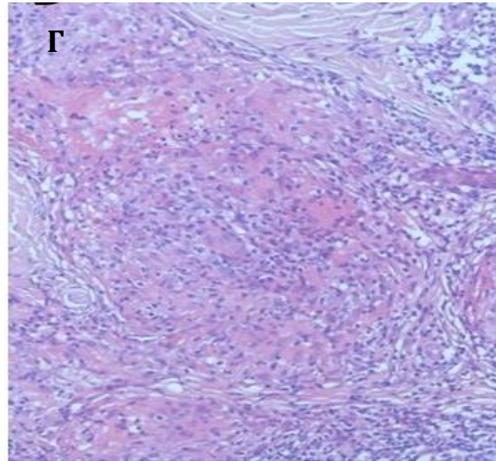
- медиана возраста 10,5 лет (4-14 лет)



\* ИЛБЛ - Интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких



## Гранулематозный дерматит у пациента с синдромом Ниймеген



**А** - тяжелый гранулематозный дерматит

**Б** - после курса противомикробной терапии и топических стероидов

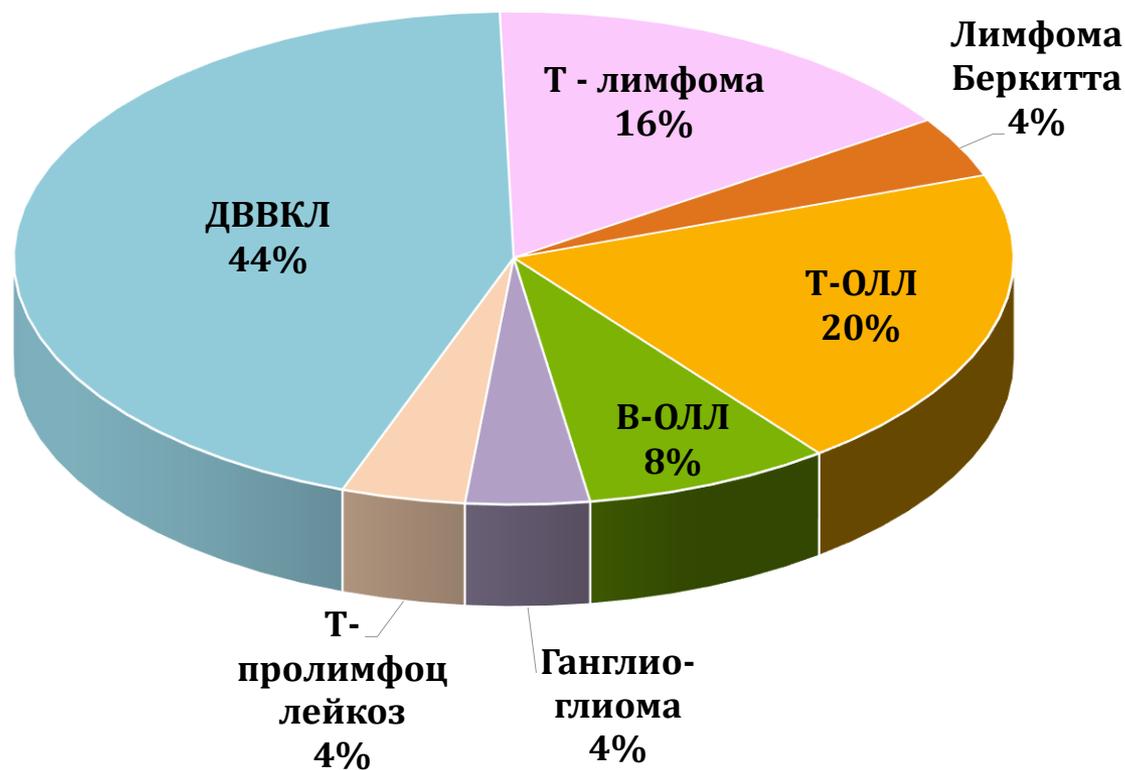
**В** - рубцовые изменения после химиотерапии и ТГСК

**Г** - воспалительные инфильтраты (гранулемы), представленные гистиоцитами, лимфоцитами, нейтрофилами с базофильным изменением коллагена. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение 400х



## *Спектр онкологических осложнений у пациентов с синдромом Ниймеген*

- 25 случаев у 37 пациентов **(65,75%)**
- мальчики-11, девочки- 12
- Медиана возраста - 6 лет (2-18 лет)



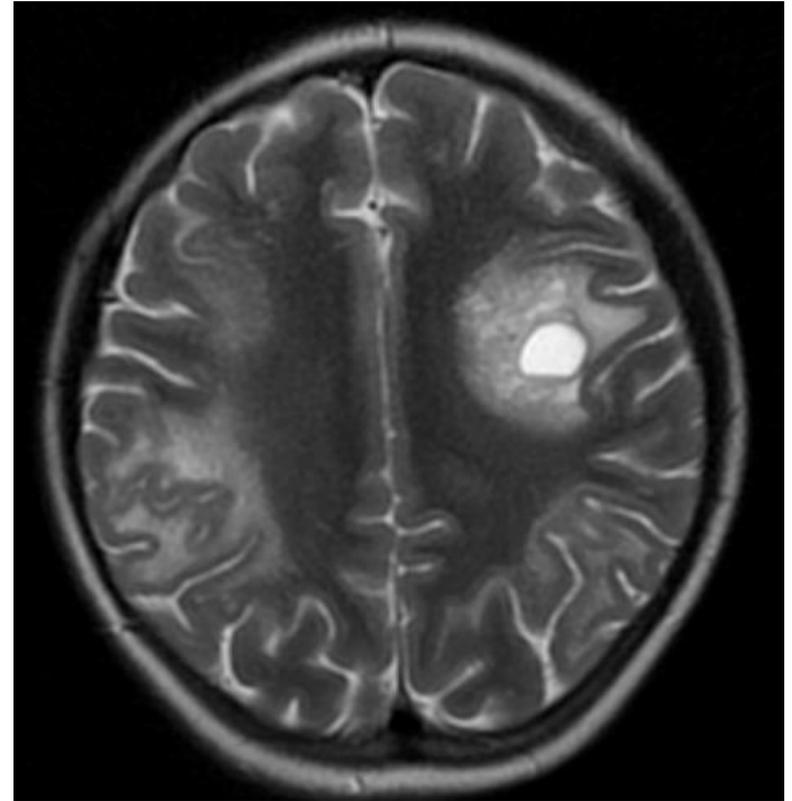
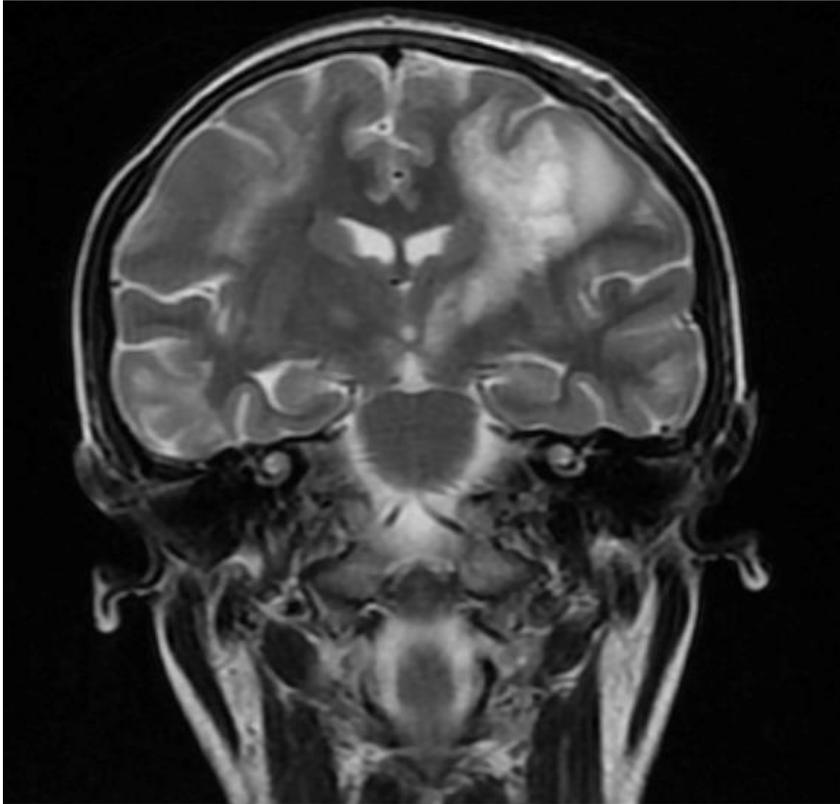


***Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз у  
пациента 6 лет с синдромом Ниймеген***





*Ганглиоглиома (вторая опухоль) у пациентки 15 лет с синдромом Ниймеген*





## *Гранулематозный дерматит при синдроме Ниймеген*

- Гранулематозный дерматит - у 5 пациентов
- Медиана возраста 9,4 года (от 4 до 14 лет)
- Вирус краснухи в гранулемах кожи - у 3 пациентов





## *Исходы онкологических осложнений при синдроме Ниймеген*

**Ремиссия - 14 пациентов**

<b>Пациенты</b>	<b>Возраст (разв. опухоли)</b>	<b>Вариант опухоли</b>	<b>Исход (возраст)</b>
П 12	12 лет	В-клеточная лимфома	Рецидив (13 лет)
П 25	4 года	Периферическая Т-клеточная лимфома	Рецидив (5 лет)
П 20	5 лет	Периферическая Т-клеточная лимфома	Прогрессия
П 25	5 лет	Периферическая Т-клеточная лимфома	Прогрессия
П 22	6 лет	В-клеточная лимфома	Прогрессия
П 23	18 лет	В-клеточная лимфома	Прогрессия
П 37	16 лет	В-клеточная лимфома	Прогрессия
П 10	6 лет	Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	Прогрессия
П 13	16 лет	Ганглиоглиома	Прогрессия



## *Летальность от онкологических осложнений у пациентов с синдромом Ниймеген*

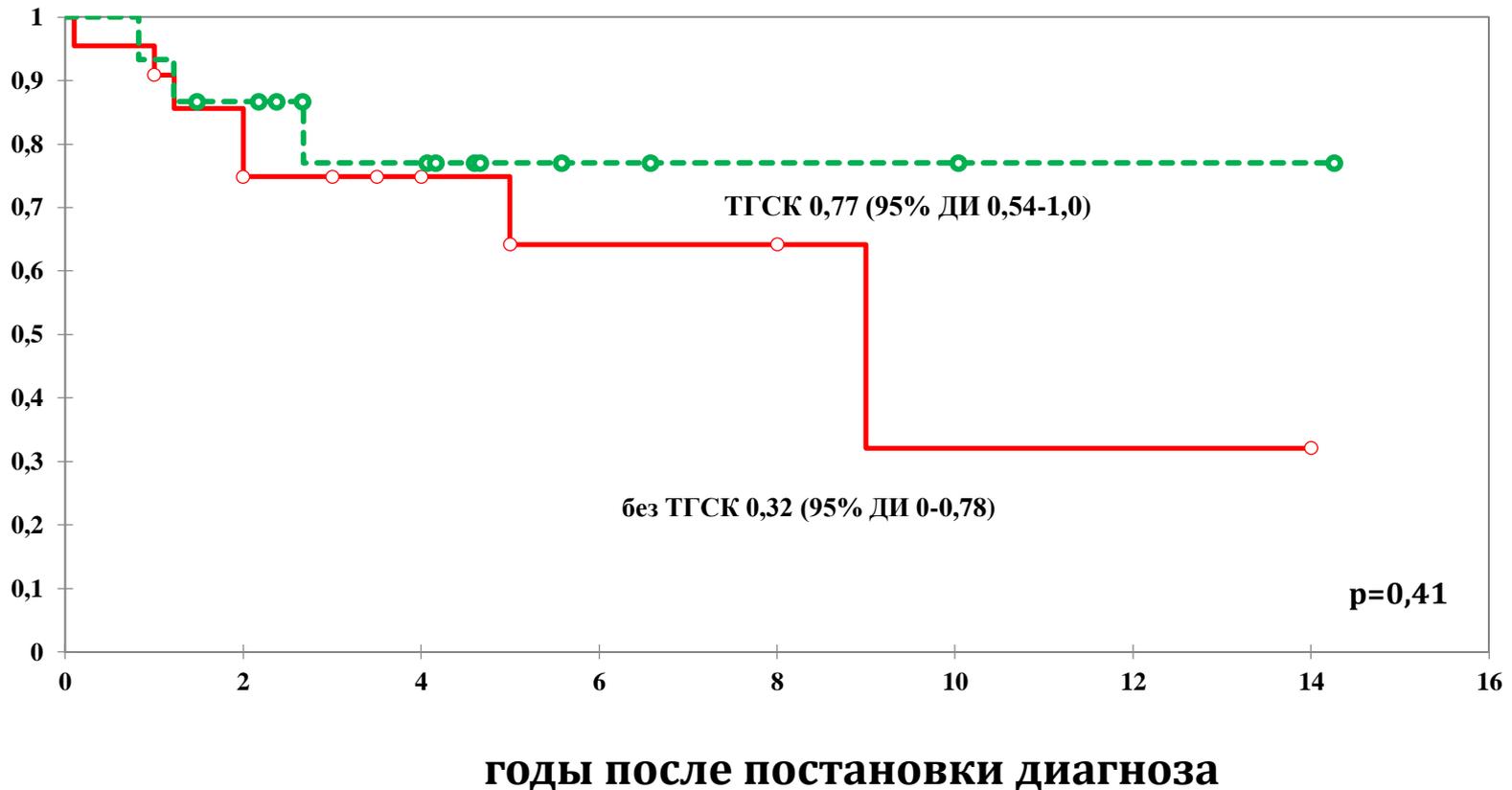
	Пациенты НМИЦ ДГОИ	Wolska-Kusnier et al. *
Кол-во пациентов	37	149
ВВИГ, %	<b>&gt; 90</b>	<b>68</b>
Опухоли, %	67,5	42
Медиана возраста онкологических осложнений, годы	6,0	10,3
Солидные опухоли, %	4	11
Смерть от опухолей, %	<b>28</b>	44
Доля пациентов с редукцией ПХТ, %	<b>32</b>	<b>&gt;90</b>

\* - Wolska-Kuśnierz B.

Nijmegen Breakage Syndrome: Clinical and Immunological Features, Long-Term Outcome and Treatment Options - a Retrospective Analysis. J Clin Immunol. 2015 Aug;35(6):538-49.

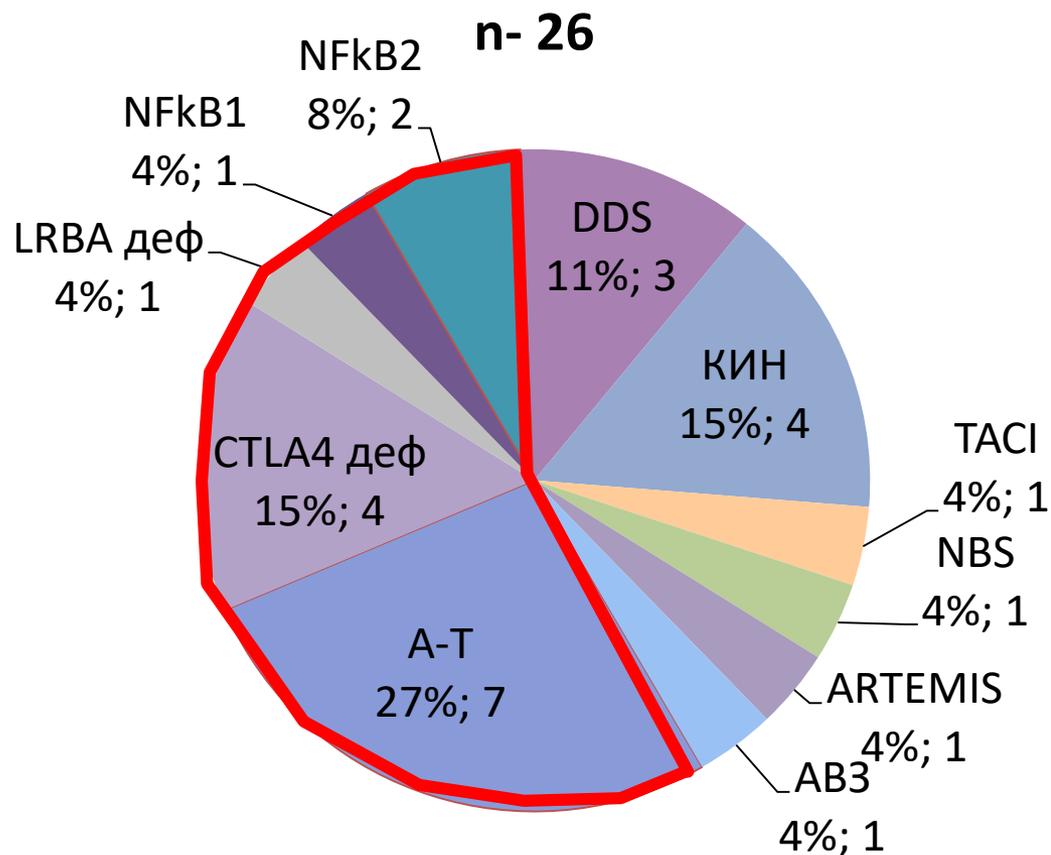


**Общая выживаемость пациентов с СН от момента постановки диагноза в группах пациентов, которым проводилась (n=15) и не проводилась (n=22) ТГСК**





## Распределение ПИДС по диагнозам

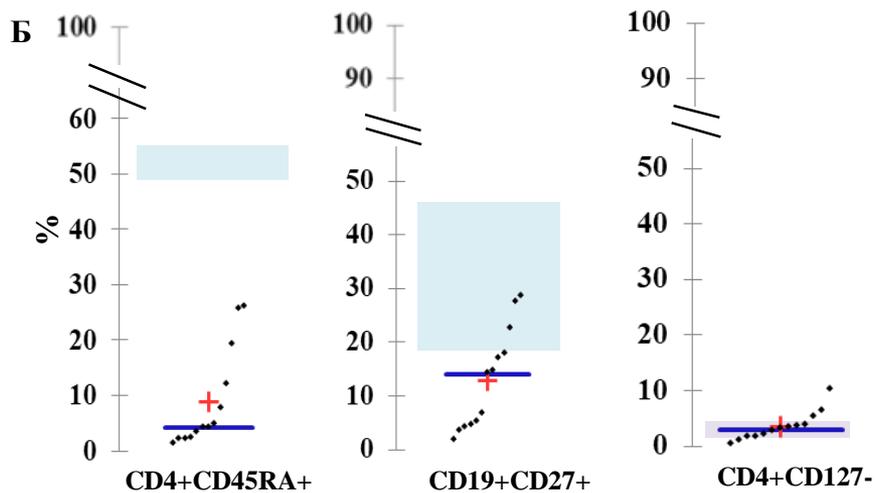
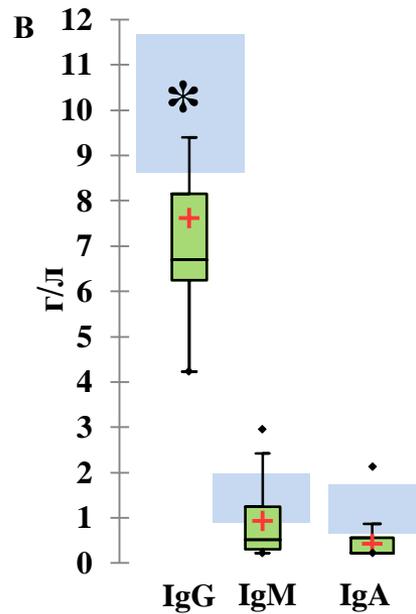
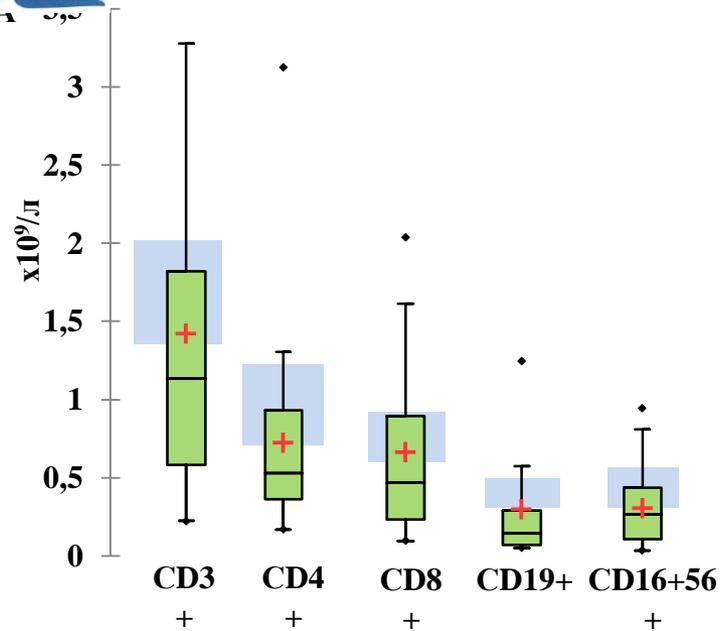


АТ – атаксия –тельангиоэктазия;

КИН – комбинированный иммунодефицит неуточненный



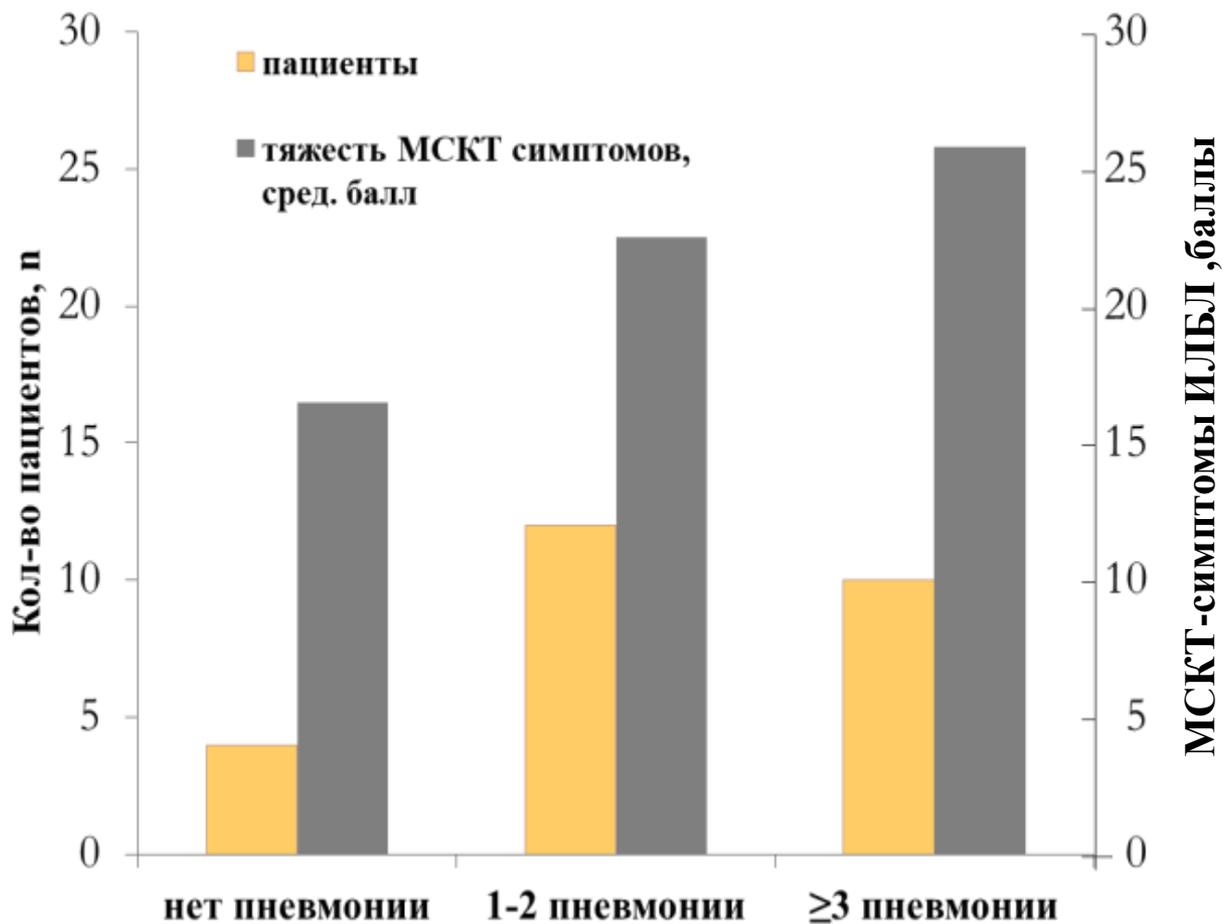
# Иммунологические показатели



— медиана  
 + среднее значение  
 ■ границы возрастной нормы  
 \* - на фоне заместительной терапии ВВИГ



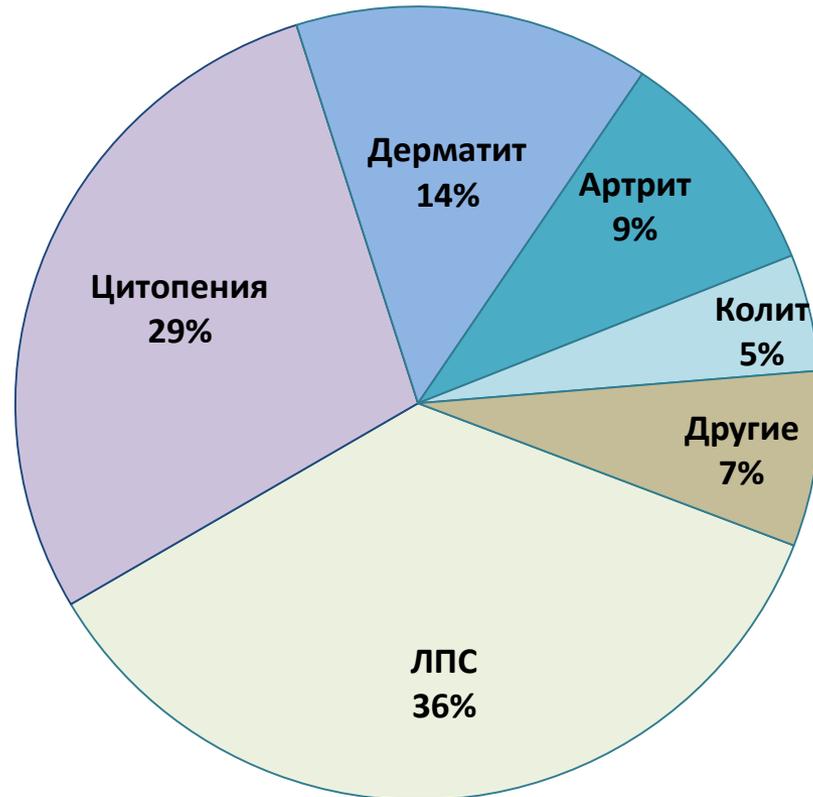
## Инфекционный анамнез пациентов





# *Аутоиммунные осложнения пациентов помимо ИЛБЛ*

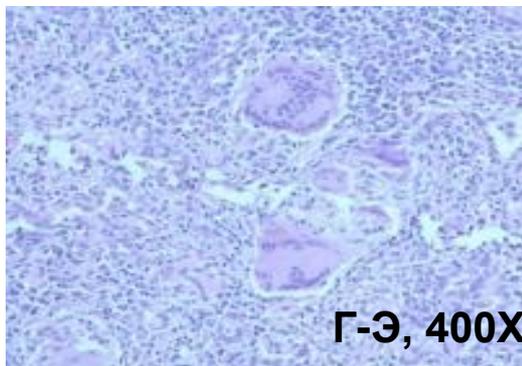
Пациенты, n - 22 (86%)



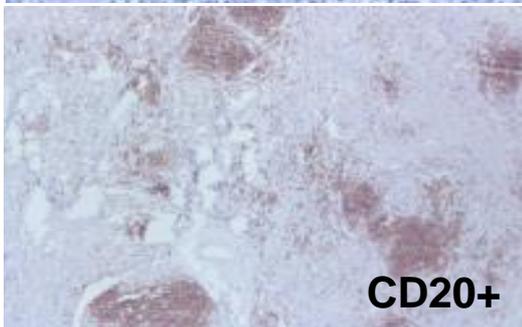
- Цитопения + ЛПС - 8
- Цитопения + колит - 2
- Цитопения + колит + артрит - 2



# Патоморфологические формы ИЛБЛ

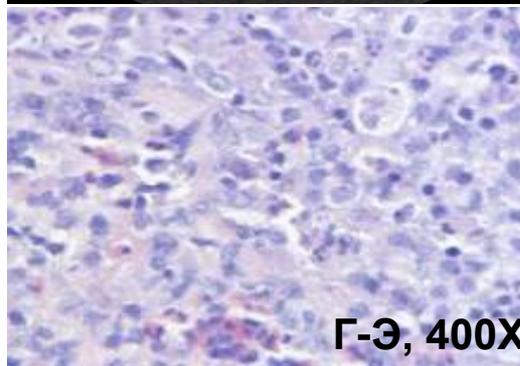
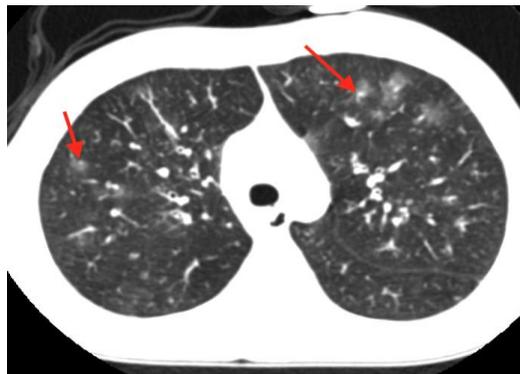


Г-Э, 400X

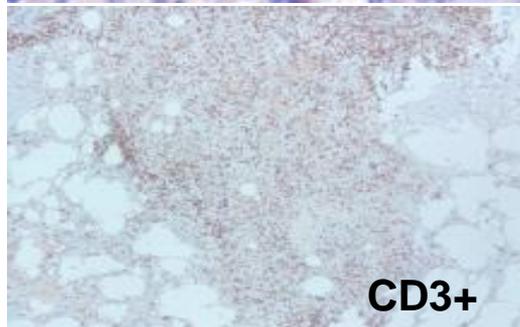


CD20+

**Фолликулярный  
бронхиолит**

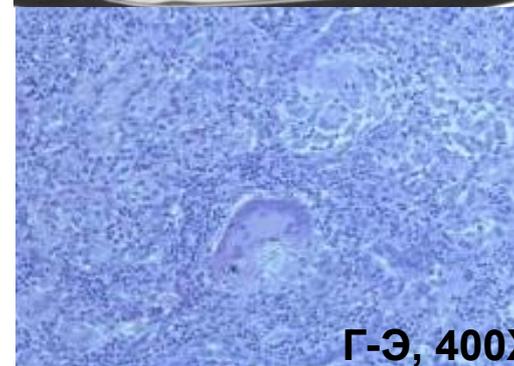


Г-Э, 400X

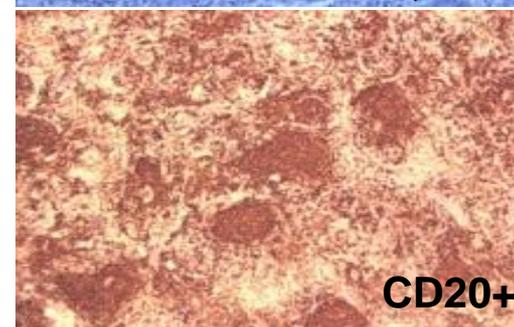


CD3+

**Лимфоцитарная  
интерстициальная  
пневмония**



Г-Э, 400X



CD20+

**Нодулярная  
лимфоидная  
гиперплазия**



## *Подгруппы*

- патоморфологические особенности ИЛБЛ
- характер лимфоцитарной инфильтрации легочной ткани Т или В лимфоцитами

←

**ПОДГРУППА 1**  
преимущественно  
с **В-клеточной**  
фолликулярной  
**гиперплазией**

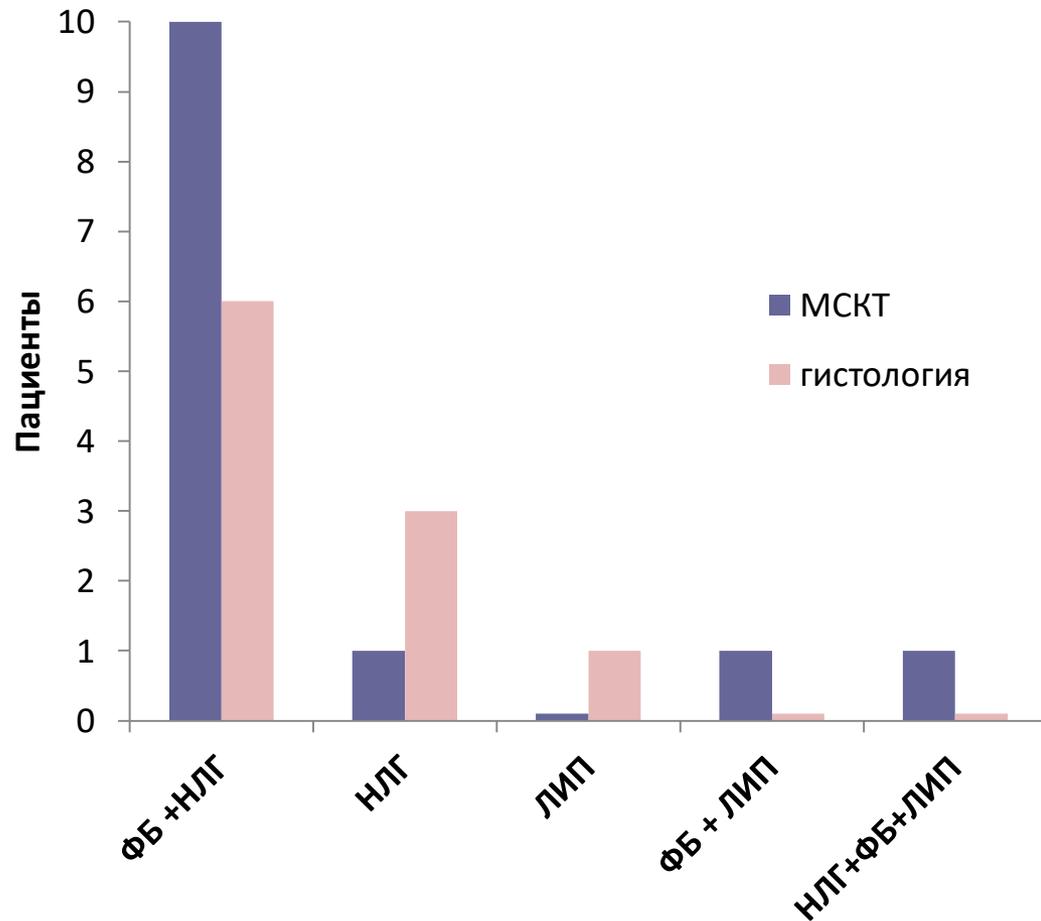
→

**ПОДГРУППА 2**  
преимущественно  
с **диффузной Т-**  
**лимфоцитарной**  
интерстициальной  
**инфильтрацией**



## Характеристика подгруппы 1

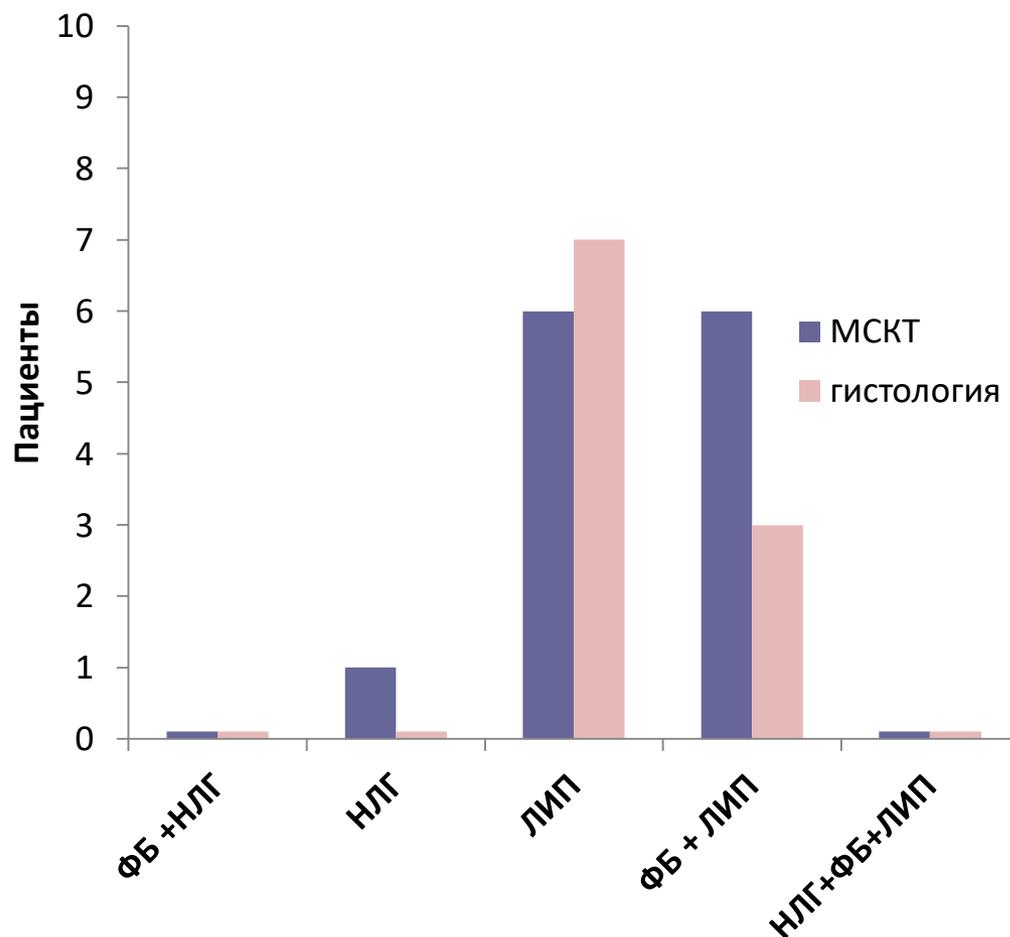
- 13 пациентов - 5 мальчиков и 8 девочек
- Медиана возраста 11,5 лет (от 3,5 до 17 лет)
- Генетика:
  - синдром Ди-Джорджи - 3,
  - синдромы иммунной дисрегуляции – 3 (2 – с дефицит NFkB1/2, 1 CTLA4),
  - С-м Ниймеген - 1,
  - КИН (дефицит Artemis) - 1,
  - дефицит TACI (ОВИН) -2,
  - Неуточненный КИН – 4





## Характеристика подгруппы 2

- 13 пациентов - 10 девочек и 3 мальчика
- Медиана возраста 9,5 лет (от 5 до 15 лет)
- Генетика:
  - атаксия – тельангиоэктазия - 7,
  - синдромы иммунной дисрегуляции -5 (дефицит CTLA4 – 3, LRBA – 1, NFkB2 – 1)
  - неутонченный КИН - 1





## *Лечение*

- **Подгруппа 1**

препарат

моноклонального

антитела к CD20+ В -лимф.

**Ритуксимаб**

**в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>/введ**

1 раз в нед №4 в/в кап,

далее - 375 мг/м<sup>2</sup> каждые

3 мес в течение 12

месяцев

- **Подгруппа 2**

ингибитор ко-

стимуляционной

молекулы Т-лимф.

**Абатацепт**

**в дозе 10 мг/кг/введ**

1 раз в 2 недели №2,

далее каждые 4 недели

в течение 12 месяцев



## *Доказательства межклеточных взаимодействий в системе мать-плод*

- При всех беременностях человека клетки плода встраиваются в циркуляцию матери
- Клетки плода обнаруживаются на 6 неделе гестации и частота их обнаружения нарастает с ростом гестационного возраста, достигая 100% к 36 неделе гестации
- При нормальной беременности во втором триместре беременности число клеток плода в венозной крови матери составляет 1-6 клеток/мл (т.е., от 5 до  $30 \times 10^3$  клеток)
- При аномалиях плаценты и плода, эклампсии, проблемах тканевой совместимости, невынашивании, самопроизвольных абортах в сроки от 20и недель, число циркулирующих клеток плода возрастает до 20-1500 клеток в мл.
- После родов количество клеток плода в циркуляции резко снижается, но 50% фетальных клеток обнаруживаются в крови от 4 недель до 10 недель после родов
- Специальные исследования послеродового микрохимеризма обнаруживают его у 40% здоровых женщин, перенесших беременность



# Определение фетальной ДНК и РНК в материнской плазме

- 1997 г.                    Определение Y хромосомы для диагностики пола плода и косвенно генной патологии, связанной с полом плода
- 1998 г.                    Определение RhD<sup>+</sup> плода у RhD<sup>-</sup> матери и в дальнейшем других редких групп крови плода
- 2000-2005 гг.        Неинвазивная пренатальная диагностика:  
                                Гомозиготная  $\beta$ -талассемия  
                                Гемоглобинопатии (HbE и др.)  
                                Муковисцидоз  
                                Ахондроплазия  
                                Болезнь Дауна  
                                Болезнь Хантингтона  
                                Врожденная гиперплазия надпочечников  
                                Врожденная миодистрофия и др.



# Определение фетальной ДНК и РНК в материнской плазме

- 2005-2010 г. 26 генетических заболеваний**  
**Коммерческий тест на болезнь Дауна**
- 2010-2015 г. Принципиально-диагностика любого генетического заболевания**  
**Отбор тестов пренатального скрининга**  
**Полногеномное секвенирование плода**



## *Материнский микрохимеризм и неонатальный иммунитет*

- Поступление материнских клеток в плод документировано 55 лет назад (Grenn I. et al, Hodgkin's disease: a maternal-to fetal lymphocyte chimerism? Lancet, 1960)
- Материнская ДНК определяется у плода с момента развития плацентарного кровообращения. Панель для РТ-ПЦР, информативна для 90% пар ребенок-мать с чувствительностью  $1:100^6$  разработана 11 лет назад (Lambert NC et al. Arthritis Rheum, 2004, 50, 906-914) и протестирована на 47 клеточных линиях
- Диагностика/скрининг – пуповинная кровь
- Доказан перенос клеток с материнским молоком
- Изучен клеточный состав ММХ: макрофаги, Т-клетки, В-клетки, естественные киллеры
- Имеются описания переноса опухолевых заболеваний (НХЛ, меланома и др.)
- Материнские клетки обнаружены у детей не только в виде циркулирующих в крови клеток, но и как дифференцированные тканевые клетки кожи, тимуса, сердца, легких, поджелудочной железы, селезенки, почки, мышц и костного мозга



## *Другие источники микрохимеризма*

- Клетки исчезнувшего близнеца (5% беременностей)
- Клетки сибсов при многоплодной беременности (фетофетальная трансфузия)
- Клетки, сохранившиеся у матери от плода предыдущей беременности
- Клетки сохранившиеся у матери со времени когда она была плодом/ребенком (бабушки, тетки и дяди матери и т.д.)



## *Новый концепт*

- Каждый ребенок представляет собой мультимерный организм, построенный из клеток не только многих индивидов, но и многих поколений
- ИДС сопровождаются активным ММХ, приживанием клеток и возникновением РХПТ и/или РТПХ. ММХ – один из механизмов, объясняющих аутоиммунные расстройства при ИДС



# *Судьба материнских клеток в организме плода/ребенка*

1. Модель ТГСК in utero – индукция толерантности и приживления на длительный период
2. Модель ТГСК in utero – РТПХ, отторжение тканей донора, получивших ранее трансфузию (к вопросу о переливании крови от матери к ребенку)
3. Индукция оральной толерантности клетками грудного молока. Имеются доказательства эффекта грудного вскармливания в отношении будущего развития аутоиммунных болезней у ребенка
4. Судьба материнских клеток у новорожденных зависит от способа переноса, возраста реципиента, стадии развития, генетического профиля донора и реципиента и типа переносимых клеток
5. Имеются первые доказательства о возможной индукции опухоли материнского происхождения у ребенка



# *ММХ и аутоиммунные расстройства у новорожденных и детей*

1. ММХ и неонатальная склеродермия. Высокая частота развития у детей, родившихся от женщин с склеродермией. Отмечено, что со временем, вне связи с лечением клиника разрешается, что свидетельствует о патогенетическом значении ММХ.
2. ММХ и неонатальный люпус-синдром. Материнские клетки определены в срезах ткани сердца, часть из которых несли маркер CD45, однако большинство экспессировало саркомерный альфа-актин, маркер миоцитов сердца
3. ММХ и риск возникновения аутоиммунного заболевания в будущем
4. ММХ и  $T_{reg}$  (первое обнаружение в децидуальной оболочке)



# *Новый концепт*

1. При иммунологическом обследовании новорожденных следует учитывать вклад антигенов, наследуемых не только генетически, но и последствием микрохимеризма
2. Основной фактор опосредующей толерантность к материнским клеткам -  $T_{reg}$  плода/ребенка
3. Определение ТРЕКов и КРЕКов – основе неонатального скрининга ИДС и наследственных заболеваний



*Аутоантитела матери, передающиеся  
транспланцентарным путем и способные вызвать  
заболевания у плода/ребенка*

Материнские антитела	Ассоциированное заболевание
Антиэритроцитарные	Неонатальная анемия
Антитромбоцитарные	Неонатальная тромбоцитопения
Антинейрофильные	Неонатальная нейропения
Антилимфоцитарные	Неонатальная лимфопения
Антитела к цитоплазматическим антигенам нейтрофилов (ANCA)	Неонатальный васкулит
Моноклональные JgG	Криоглобулинемия типа I Гломерулонефрит



## *Антитела матери, передающиеся транспланцентарным путем и способные вызвать заболевания у плода/ребенка (продолжение)*

Антинуклеидные антитела	Неонатальные болезни печени
Антифосфолипидные антитела	Преэклампсия, гибель плода
Антитиреоидные антитела	Неонатальные гипер/гипотиреоз
Антитела к десмоглину	Неонатальная пузырчатка
Антитела к миолемме	Фетальные аритмии
Антитела к рецептору ацетилхолина	Неонатальная тяжелая миостения
Антитела к ганглиозиду GM-1	Неонатальная болезнь нижних мотонейронов
Антитела к рецептору фонатов	Дефекты нервной трубки
Антитела к внутреннему фактору	Неонатальный дефицит В <sub>12</sub>
Антитела к неизвестным мишеням	Неонатальный гемохроматоз (цирроз, фиброз и печеночный сидероз)



# Заключение.

Опережающее значение биологии развития и ее медицинского эквивалента – педиатрии в клинической медицине определяет дальнейшее развитие клинической медицины:

- Полногеномное секвенирование плода в первый триместр беременности по циркулирующим в биологических жидкостях матери нуклеиновым кислотам
- Детализация биологии материнского и детского микрохимеризма и определение его роли в патологии человека
- Биоинформационные технологии в онкологии (регуляция клеточного цикла опухолевых клеток, определение ключевых нарушений генома, таргетная терапия)
- Клеточные основы трансплантации ГСК, органов и тканей
- Биология старения как проблема логистики полипотентных и унипотентных стволовых клеток
- Изучение межклеточного взаимодействия и врожденного иммунитета в инфекционном процессе
- Изменение причинно-следственных отношений в иммунологии/ аллергологии
- Изучение роли микробиоты человека