УДК 577.2+616-006+611.013+616.99-006.6
https://doi.org/10.56871/RBR.2025.58.36.008

ФЕТАЛЬНЫЙ МИКРОХИМЕРИЗМ КАК УЧАСТНИК КАНЦЕРОГЕНЕЗА

© Полина Эдуардовна Самарина, Софья Андреевна Семенова,
Тимофей Иванович Миронов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Тимофей Иванович Миронов — к.б.н., старший преподаватель кафедры гистологии и эмбриологии им. профессора А.Г. Кнорре. E-mail: anthead.market@gmail.com https://orcid/org/0000-0002-2057-4525 SPIN: 8942-2617

Для цитирования: Самарина П.Э., Семенова С.А., Миронов Т.И. Фетальный микрохимеризм как участник канцерогенеза. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(3):83–93. https://doi.org/10.56871/RBR.2025.58.36.008

Поступила: 16.06.2025 **Одобрена: 21.07.2025** **Принята к печати: 16.09.2025**

Резюме. Явление микрохимеризма характеризуется миграцией небольшого количества клеток матери или плода через гематоплацентарный барьер, что приводит к образованию химерных тканей. Особый интерес представляет изучение влияния микрохимерных клеток плода на материнский организм. Современные исследования предоставляют противоречивые результаты о роли фетальных микрохимерных (ФМ) клеток в патогенезе онкологических заболеваний. Это противоречие может быть обусловлено методологическими подходами в исследовании ФМ клеток (в кровотоке и в самой опухоли). Как правило, исследования, которые анализируют циркулирующие в периферической крови микрохимерные клетки, связывают их с «защитной функцией», тогда как работы, выявляющие микрохимеризм в пораженной ткани, обычно указывают на их «негативную или способствующую развитию опухоли роль». Интересным аспектом является плацентарное происхождение большинства ФМ-клеток, что и обусловливает их высокую инвазивность. Совместно с геномным конфликтом между матерью и плодом инвазивность уменьшает устойчивость к опухолевым заболеваниям. В ряде исследований была показана способность ФМ-клеток к стимуляции ангиогенеза, что может существенно повлиять на метастазирование опухоли. В то же время выработка цитокинов ФМ-клетками в очаге опухоли может существенно улучшить прогноз течения заболевания. Особой сложностью в исследованиях ФМ-клеток является их детекция в организме матери. В большинстве случаев исследование касалось только женщин, имевших сыновей, ввиду наличия Y хромосомы в ФМ-клетках, что могло существенно повлиять на конечный результат. В этой связи поиск новых методических подходов в исследование ФМ-клеток может пролить свет на понимание этого явления.

Ключевые слова: микрохимеризм, инвазия, опухоли, фетальные клетки, метастазирование

https://doi.org/10.56871/RBR.2025.58.36.008

FETAL MICROCHIMERISM AS A PARTICIPANT OF CARCINOGENESIS

© Polina E. Samarina, Sofya A. Semenova, Timofey I. Mironov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Timofey I. Mironov — Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer, Department of Histology and Embryology named after Professor A.G. Knorre. E-mail: anthead.market@gmail.com https://orcid/org/0000-0002-2057-4525 SPIN: 8942-2617

For citation: Samarina PE, Semenova SA, Mironov TI. Fetal microchimerism as a participant of carcinogenesis. Russian Biomedical Research. 2025;10(3):83–93. https://doi.org/10.56871/RBR.2025.58.36.008

Received: 16.06.2025 **Revised: 21.07.2025** **Accepted: 16.09.2025**

Abstract. During pregnancy, a small number of cells are exchanged between the mother's body and the fetus. This phenomenon is called microchimerism. Of particular interest is the study of the effect of microchimeric cells of the fetus on the mother's body. Modern literary data give conflicting results about the relationship of fetal microchimeric (FM) cells with cancer. This can be due to various methodological approaches in the study of the FM cells (in bloodstream and in the tumor itself). Studies examining microchimeric cells circulating in peripheral blood often associate them with "protective function", whereas research detecting microchimerism in affected tissues typically highlights their "negative or contributory role". An interesting aspect is the placental origin of the majority of FM cells, which determines their high invasiveness. Combined with the genomic conflict between the mother and the fetus, invasion reduces resistance to tumor diseases. A number of studies showed the ability of FM to stimulate angiogenesis, which can significantly affect the metastasis of the tumor. Conversely, the production of cytokines by FM cells within a tumor microenvironment may improve disease prognosis. A major challenge in studying FM cells is their detection in the mother's body. Most research has focused on women who gave birth to sons, as FM cells can be identified via the Y chromosome, a methodological bias that may skew results. Consequently, developing new methodological approaches to study FM cells could enhance our understanding of this phenomenon.

Keywords: microchimerism, invasion, tumors, fetal cells, metastasis

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смерти людей [1]. На риск возникновения опухолей влияет множество факторов, включая возраст, пол и условия окружающей среды. Например, у мужчин заболеваемость онкологией (не связанных с репродуктивной системой) в 2–3 раза выше, чем у женщин [2, 3]. Считается, что опухоли — это во многом неизбежное следствие многоклеточности: при делении клеток неминуемо происходит накопление соматических мутаций. Некоторые клетки обходят нормальные механизмы контроля клеточного цикла и иммунную защиту, что приводит к образованию неоплазий — аномальных скоплений клеток [4, 5]. Неоплазии могут оставаться доброкачественными, с четкими границами, и обычно не представляют угрозы для жизни. Однако некоторые неопластические клетки приобретают способность инвазировать в окружающие ткани, что определяет злокачественные опухоли. Эти клетки также могут метастазировать, распространяясь в новые участки организма, часто (но не всегда) через кровеносную систему. Метастазирование опухоли представляет угрозу для жизни, и считается, что большинство пациентов, умирающих от онкологии, погибают именно из-за метастазов.

Во время беременности у млекопитающих происходит двусторонний обмен клетками между матерью и плодом, что может приводить к явлению микрохимеризма [6, 7]. На микрохимерные клетки могут оказывать влияние различные факторы, например, перенесенные аборты и хирургическое лечение во время беременности приводят к усилению миграции клеток плода в материнский организм. Такое комплексное заболевание беременных, как преэклампсия, также приводит к увеличению клеток плода в кровотоке матери [8]. Появление клеток плода в организме матери получило название фетальный микрохимеризм (ФМ). Длительное присутствие клеток плода в организме после беременности может оказывать существенное влияние на здоровье матери, однако ФМ остается малоизученным явлением [9, 10]. Интересно отметить, что проникновение микрохимерных клеток в организм хозяина имеет некоторые параллели с метастазированием опухолей.

Фетальные микрохимерные клетки, аналогично опухолевым, обладают способностью к миграции и уклонению от иммунной системы, однако их долгосрочное воздействие на материнский организм остается не до конца изученным, что обусловливает необходимость дальнейших исследований в данной области.

ОНКОЛОГИЯ С ЭВОЛЮЦИОННОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ

Многоклеточность и млекопитающие

Злокачественные новообразования — распространенные заболевания среди многоклеточных организмов, встречающиеся у различных таксонов, от беспозвоночных [11] до позвоночных [12], их последствия возможно обнаружить даже в окаменелостях динозавров [13]. Сравнительные исследования показывают, что у млекопитающих уровень неоплазий и злокачественных опухолей выше, чем у других позвоночных. M. Effron и соавт. одними из первых описали эту закономерность, обнаружив неоплазии у 2,75% млекопитающих, 1,89% птиц и 2,19% рептилий [14]. Z.T. Compton и соавт. на основе более обширных данных выявили, что средняя распространенность неоплазий и рака на момент смерти наиболее высока у млекопитающих (неоплазии — 15,28%, злокачественные опухоли — 9,82%), за которыми следуют птицы и рептилии (неоплазии — 6,40%, злокачественные опухоли — 4,33%) и амфибии (неоплазии — 4,16%) [12]. Однако другое исследование показало, что по уровню злокачественных опухолей млекопитающие (4%) лишь немного уступают чешуйчатым рептилиям [15]. Широкое распространение онкологических заболеваний среди позвоночных и вариабельность их частоты у разных таксонов указывают на то, что они являются эволюционным фактором, влияющим на естественный отбор [16]. Интересно отметить, что продолжительность беременности отрицательно коррелирует с частотой неоплазий, злокачественных опухолей [8] и смертностью от рака [17], что позволяет предположить: длительная гестация снижает онкологический риск.

Плацента как канал клеточного обмена

Млекопитающие имеют временный внезародышевый орган — плаценту, необходимый для взаимодействия между организмом матери и плода. Степень ее инвазивности и интеграции с материнскими тканями варьирует в зависимости от типа плаценты [18]. Плацентация также представляет собой уникальную эволюционную адаптацию, способствующую обмену микрохимерными клетками. Микрохимеризм характерен для всех плацентарных млекопитающих [19] и обнаружен у многих видов с разным строением плаценты, включая приматов [20], мышей [21, 22], собак [23] и коров [24]. Во время беременности клетки двух генетически близких, но разных организмов, длительно контактируют через гематоплацентарный барьер [25]. Исследователи давно отмечают, что клетки синцитиотрофобласта демонстрируют черты, сходные с опухолевыми, — они способны к индукции воспаления и ангиогенеза, уклонению от иммунного ответа и апоптоза, а также к стимуляции клеточной миграции и инвазии [25–28]. Эта закономерность прослеживается при разных типах онкологии, что указывает на биологическую связь между функциями плаценты и механизмами онкогенеза. Однако причины высокой частоты опухолей у млекопитающих и роль инвазивности плаценты остаются предметом дискуссий [17, 28–30].

Плацента и геномный конфликт

С эволюционной точки зрения «интересы» плода и матери отличаются из-за различий в их генетическом материале, что ведет к их конкуренции. Хотя их общие цели включают выживание и размножение, плод может требовать больше ресурсов, чем мать может предоставить. Это явление известно как материнско-плодовый (геномный) конфликт [31]. Теория геномного конфликта предполагает, что действия, выгодные для передачи генов плода (например, избыточное извлечение

ресурсов из матери), могут приводить к конкуренции, негативно влияющей на здоровье обоих. Этот конфликт также повышает уязвимость плацентарных млекопитающих к онкологическим заболеваниям. Например, клетки трофобласта эволюционировали для захвата ресурсов из материнских тканей. Подобно опухолевым клеткам, они избегают иммунного ответа и способны к инвазии. Адаптации, обеспечивающие эффективный перенос ресурсов к плоду, могут одновременно увеличивать риск онкогенеза. Кроме того, динамика конфликта между материнскими и отцовскими генами способствует уязвимости к опухолевым заболеваниям [32].

Сложное взаимодействие кооперации и конфликта во время беременности отражает эволюционные давления, формирующие здоровье матери и плода, и раскрывает роль микрохимеризма в биологии хозяина. Микрохимеризм может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние в зависимости от контекста: состояния иммунной системы, локализации микрохимерных клеток, наличия их нескольких поколений, а также возраста и здоровья организма.

ЭВОЛЮЦИОННЫЕ УЯЗВИМОСТИ В ОТНОШЕНИИ РИСКА ОНКОЛОГИИ И БЕРЕМЕННОСТИ

Глубокая связь между матерью и развивающимся плодом является эволюционной чертой, которая обеспечивает множество преимуществ, но также может создавать уязвимости. Например, известны случаи передачи материнских опухолевых клеток плоду. Обратный процесс встречается редко, поскольку заболеваемость онкологией в значительной степени зависит от возраста. Диагностика онкологических заболеваний у матери во время беременности происходит в 0,02–0,1% случаев. Наиболее распространенными видами опухолевых новообразований при беременности являются рак молочной железы, шейки матки, злокачественная меланома и лимфомы [33], и при передаче плоду они диагностируются как тот же тип, что и у матери [34]. Случаи передачи метастазов от матери к плоду связаны чаще всего с нарушением гематоплацентарного барьера (около 84,7% зарегистрированных случаев) [35], что позволяет предположить, что плацента служит временным барьером, ограничивающим некоторый клеточный обмен.

Хориокарцинома — еще один яркий пример передачи раковых ФМ-клеток от плода к матери. Хориокарцинома представляет собой агрессивную опухоль, происходящую из клеток трофобласта, и является наиболее распространенной среди истинных трофобластических новообразований эмбриона [36]. Этот тип карциномы развивается из эпителиальной ткани и склонен к раннему системному метастазированию [37]. В свою очередь, пузырный занос, изначально доброкачественный, часто является результатом оплодотворения дефектной яйцеклетки, в результате чего зигота содержит только отцовские хромосомы [38]. Эти нежизнеспособные зиготы имплантируются в стенку матки и формируют тканевые массы. В крайних случаях эти образования могут трансформироваться в инвазивную хориокарциному у матери, иногда метастазируя как в материнский, так и в плодный организм [38–40]. Хориокарциномы, по-видимому, избегают иммунного отторжения матерью, используя особенность трофобластических клеток — отсутствие экспрессии антигенов HLA класса I или II [40–42].

Помимо периода беременности, репродуктивный анамнез, включая количество беременностей и возраст их наступления, значительно влияет на риск развития различных видов опухолей у рожавших женщин. Это указывает на то, что количество родов и факторы, связанные с беременностью, включают сложное взаимодействие гормональных и биологических изменений, которые могут как повышать, так и снижать риск развития онкологии в зависимости от конкретного случая [43–49]. Эпидемиологические исследования убедительно подтверждают связь между беременностью и опухолевыми заболеваниями, однако лежащие в основе механизмы остаются неясными, во многом из-за того, что такие факторы, как здоровье матери, фертильность и возраст, часто являющиеся смежными переменными, редко учитываются в полной мере.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ОНКОЛОГИИ И МИКРОХИМЕРИЗМА

Наличие микрохимеризма было зафиксировано при различных типах новообразований в ряде исследований, что подчеркивает его потенциальное влияние на биологию опухоли. Микрохимерные клетки были обнаружены при нескольких видах онкологий, включая опухоли молочной железы [50–53], щитовидной железы [54–56], глиобластому и менингиому [57], рак яичников [58], шейки матки [59], кожи и меланому [60, 61], а также лейкемию [62] (рис. 1). В недавних обзорах отмечалось, что микрохимерные клетки мужского происхождения могут способствовать как регенерации тканей, так и развитию опухолей, что подчеркивает их двойственную роль [63]. Однако механизмы, лежащие в основе этих взаимодействий, до конца не изучены.

Для выявления микрохимеризма используют различные методы, включая полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для выявления последовательностей Y хромосомы, FISH (fluorescence *in situ* hybridization) для анализа X и Y хромосом, а также иммуногистохимическое окрашивание (ИГХ). Преобладающие в настоящее время методические подходы, ориентированные на выявление Y хромосомы, позволяют идентифицировать фетальные клетки в биологических образцах матерей, имевших беременность мужским плодом.

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

В онкогинекологии влияние ФМ изучали в нескольких исследованиях, которые указывали на его сложную и иногда противоречивую роль в развитии опухолей у рожавших женщин. В исследовании D. Cha и соавт. клетки с Y хромосомой были обнаружены в тканях рака шейки матки у всех пациенток при анализе крупных образцов (1,5×2 см), а в меньшем количестве — в небольших биоптатах (0,1×0,5 см). В контрольной группе такие клетки не выявлялись [59]. В опухолевой ткани эти

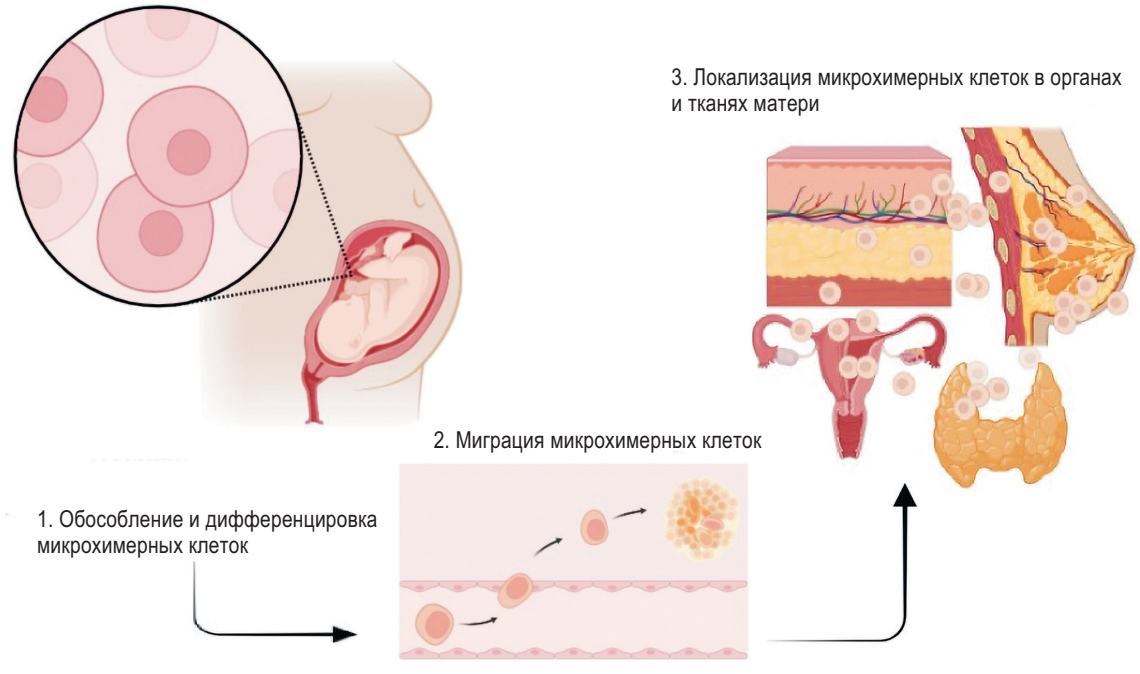

Рис. 1. Влияние микрохимерных клеток на организм матери во время беременности (сделано с помощью BioRender.com). 1. Микрохимерные клетки в основном обособляются из плаценты и попадают в материнский кровоток. 2. Попав в кровь, фетальные клетки распространяются по организму матери. 3. Часть клеток интегрируется в материнские ткани, формируя долгоживущие микрохимерные популяции, которые ассоциируют с аутоиммунными заболеваниями и онкологией

Fig. 1. The influence of microchimeric cells on the maternal body during pregnancy (created with BioRender.com). 1. Microchimeric cells originate from the placenta and enter the maternal bloodstream. 2. Once in the bloodstream, fetal cells spread throughout the mother's body. 3. Some cells integrate into maternal tissues, forming long-lived microchimeric populations associated with autoimmune diseases and cancer

клетки экспрессировали маркер CD45 (компонент сигнальных путей регуляции митоза, роста и дифференцировки) и цитокератин (промежуточный филамент эпителиальных клеток), что может свидетельствовать об их участии в иммунном ответе или интеграции в опухолевый эпителий. Однако их влияние на прогрессирование болезни остается неясным. S. Hallum и соавт. обнаружили обратную корреляцию между микрохимеризмом и риском развития рака яичников. Анализ крови 700 женщин показал, что Y хромосома присутствовала у 46% пациенток с раком яичников и у 65,9% в контрольной группе. При этом у женщин с микрохимеризмом риск развития онкологических заболеваний был значительно ниже (отношение рисков — 0,44), что указывает на возможный защитный эффект [59]. Наблюдение I. Hromadnikova и соавт. выявило, что микрохимерические клетки чаще встречаются при доброкачественных заболеваниях эндометрия, чем при раке матки [64]. Однако среди пациенток с раком низкая распространенность микрохимеризма ассоциировалась с лучшим прогнозом. В последующих исследованиях S. Hallum и соавт. подтвердили, что в крови контрольной группы микрохимеризм выявлялся у 65,9% женщин, а при раке эндометрия — только у 54%, что также поддерживает гипотезу о защитной роли [65]. Однако связь между концентрацией ФМ-клеток и риском рака установлена не была.

ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Исследования микрохимеризма при раке молочной железы (РМЖ) дают противоречивые результаты, зависящие от типа ткани и статуса беременности. Положительное влияние ФМ установлено V.K. Gadi и соавт. [10, 53], у здоровых женщин (56% против 26% у пациенток с РМЖ), с отношением шансов 0,29. Микрохимерные клетки с Y хромосомой присутствовали в 63% здоровых образцов против 26% в опухолевой зоне. Схожие результаты получила исследовательская группа под руководством M. Kamper-Jørgensen, выявившая микрохимеризм у 70% здоровых женщин и только у 40% заболевших РМЖ [53]. С помощью метода FISH удалось установить наличие ФМ у 85% контрольной группы против 64% при карциноме [66]. Согласно этим исследованиям ФМ может усиливать иммунный надзор, препятствуя развитию онкологических заболеваний.

В то же время G. Dubernard и соавт. установили негативную роль ФМ в развитии опухолей. В 90% случаев злокачественных новообразований у пациенток с РМЖ в строме были обнаружены ФМ-клетки [50].

Последние исследования на культурах клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7 с использованием пуповинной

крови CD34+ продемонстрировали снижение пролиферативных возможностей опухолевой линии, что может свидетельствовать о протективном действии микрохимеризма в вопросах РМЖ [67–69]. Роль микрохимеризма при РМЖ неоднозначна: в крови и здоровых тканях он может оказывать защитное действие; в опухолях, особенно связанных с беременностью, потенциально способствовать росту. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизмов и условий, определяющих его влияние.

НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ

В дерматоонкологии S. Nguyen Huu и соавт. изучили роль ФМ мужского происхождения в развитии и прогрессировании опухолей кожи, включая как доброкачественные, так и злокачественные [60, 61]. Эти работы проливают свет на потенциальный вклад ФМ в опухолегенезе, особенно во время беременности. Первое исследование было посвящено кожным папилломам — доброкачественным образованиям. Используя трансгенных мышей, экспрессирующих улучшенный зеленый флюоресцентный белок (eGFP), и метод FISH для детекции Y хромосомы, исследователи выявили фетальные клетки в опухолях. В 75% папиллом обнаружили клетки мужского происхождения, тогда как в здоровой коже тех же животных они отсутствовали [60]. Это указывает на специфическую ассоциацию ФМ-клеток с опухолевой тканью. Примечательно, что ФМ-клетки экспрессировали различные маркеры, что свидетельствует об их возможном влиянии на прогрессирование опухоли. Эти данные противоречат гипотезе о защитной роли микрогемеризма.

Меланомы — злокачественные опухоли, представляющие особую опасность во время беременности из-за агрессивного течения. S. Nguyen Huu и соавт., используя человеческие и мышиные модели (линия B16), применили FISH и ИГХ и обнаружили ФМ-клетки в 63% человеческих меланом и 57% мышиных опухолей. Важно отметить, что в 50% случаев ФМ-клетки экспрессировали эндотелиальные маркеры (CD34, CD31, фактор Виллебранда), что указывает на их участие в ангиогенезе — процессе образования новых сосудов в опухоли, критически важном для ее роста и метастазирования [61].

Анализ доброкачественных невусов показал, что ФМ-клетки присутствовали лишь в 12% случаев, что значительно ниже, чем при злокачественных меланомах. Это подтверждает гипотезу о возможной роли микрохимеризма в злокачественной трансформации или прогрессировании опухолей кожи [62]. Участие ФМ-клеток в ангиогенезе меланом также предполагает механизм, посредством которого они могут способствовать росту и метастазированию опухоли во время беременности.

В исследовании U. Mahmood и соавт. отмечалось, что клетки, полученные от плода мужского пола, сохраняются в рубцах после кесарева сечения в течение многих лет после родов и представляют собой кератиноциты [70].

Таким образом, ФМ может играть значимую роль в развитии кожных новообразований, особенно злокачественных, потенциально влияя на их прогрессирование через стимуляцию ангиогенеза. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения роли микрохимеризма в онкодерматологии.

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

V. Cirello и соавт. провели исследование ФМ при папиллярном раке щитовидной железы и оценили его влияние на прогрессирование заболевания. В исследование были включены 63 пациентки, имевшие сыновей до постановки диагноза. Дальнейшее исследование методом FISH показало достоверно повышенное количество ФМ-клеток в опухолевой ткани по сравнению с окружающей здоровой тканью [54].

Комбинированное применение FISH и ИГХ позволило идентифицировать ФМ-клетки, экспрессирующие тиреоглобулин — белок, синтезируемый исключительно т-тироцитами щитовидной железы и используемый в качестве маркера для диагностики и мониторинга данного типа рака. ФМ-клетки выявляли как в опухолевой, так и в нормальной ткани. При этом важно отметить, что ФМ-клетки, позитивные по маркеру CD45, были найдены только в опухолях, что указывает на их возможное участие в иммунном ответе. Кроме того, в опухоли и здоровой ткани присутствовали клетки, не экспрессирующие ни CD45, ни тиреоглобулин, что позволяет предположить их свойства, подобные клеткам-предшественникам, способным к трансдифференцировке в различные типы клеток.

В последующих работах V. Cirello и соавт. показали, что повышенный уровень ФМ-клеток в периферической крови коррелирует с менее агрессивным течением рака щитовидной железы. У пациенток с выявленными ФМ-клетками отмечались меньшие размеры опухоли, более низкая частота метастазов в лимфатические узлы и улучшенный прогноз [55, 56]. Эти данные позволяют предположить, что ФМ может оказывать защитное действие при раке щитовидной железы, возможно, за счет стимуляции противоопухолевого иммунного ответа неродственными для матери ФМ-клетками. Таким образом, ФМ может играть двойственную роль: с одной стороны, интегрироваться в ткань щитовидной железы, а с другой — потенциально модулировать опухолевый рост и улучшать клинические исходы (рис. 2).

ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В исследовании L. Broestl и соавт. изучали роль ФМ при глиобластомах и менингиомах — наиболее распространенных первичных опухолях головного мозга. Используя количественную ПЦР для детекции ДНК мужской половой хромосомы в опухолевой ткани женщин, имевших ранее сыновей, исследователи выявили ФМ-клетки в 80% случаев глиобластом и 50% менингиом [57]. Эти данные были подтверждены методом FISH, направленным на выявление X и Y хромосом. Полученные результаты свидетельствуют о значительной распространенности и, по всей видимости, значимости ФМ при возникновении и прогрессировании опухолей головного мозга. Интересно, что исследование M. Kamper-Jørgensen и соавт., основанное на анализе периферической крови, дало

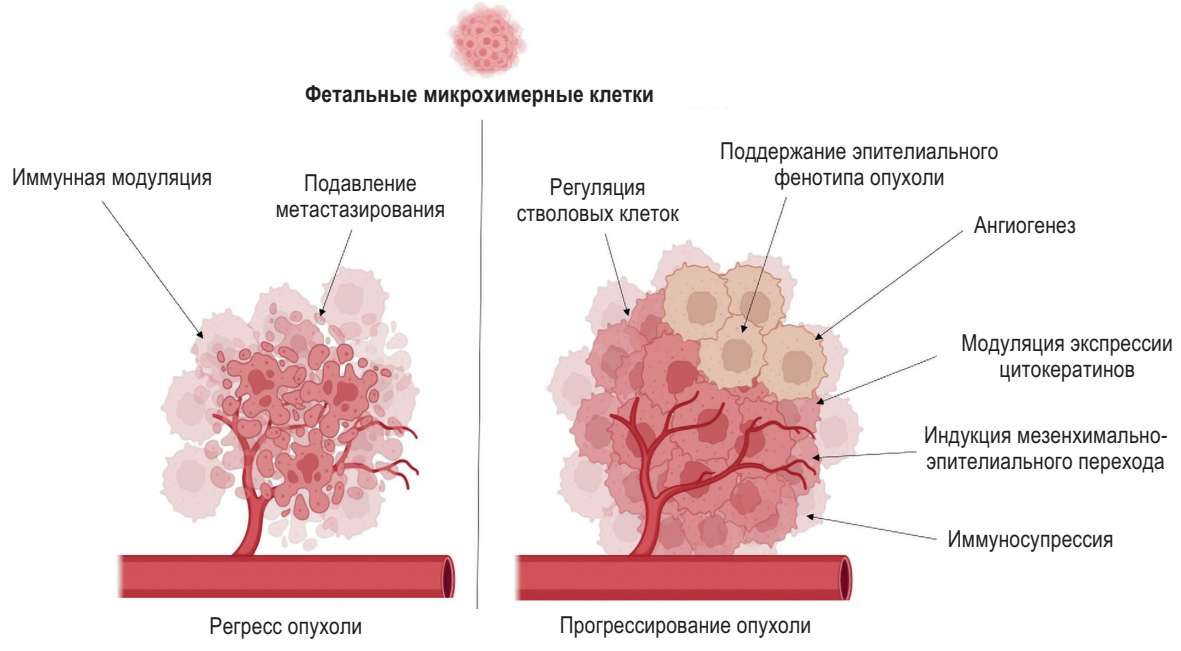

Рис 2. Потенциальный вклад фетальных микрохимерных клеток в опухолеобразование (сделано с помощью BioRender.com)

Fig. 2. Potential contribution of fetal microchimeric cells to tumorigenesis (created with BioRender.com)

противоположные результаты. В работе, включавшей 73 случая нейром головного мозга и 505 контрольных образцов, ФМ-клетки были обнаружены у 46,5% пациенток с опухолями против 65,9% в контрольной группе. Женщины с выявленным ФМ на 50% реже страдали от опухолей мозга [71].

Эти противоречивые данные подчеркивают сложность и многогранность роли микрохимеризма в онкогенезе. В то время как прямое обнаружение ФМ-клеток в опухолевой ткани может свидетельствовать об их участии в опухолевом процессе, системное присутствие таких клеток в крови, по-видимому, оказывает защитное действие. Это отличие может быть связано с различными механизмами влияния микрохимеризма в зависимости от его локализации — внутриопухолевое присутствие клеток может способствовать росту опухоли, тогда как системный ФМ, вероятно, модулирует иммунный надзор и обладает защитными свойствами. Полученные результаты указывают на необходимость дальнейших исследований для понимания точных механизмов влияния ФМ на развитие опухолей центральной нервной системы, а также его потенциального клинического значения для прогноза и терапии. Особый интерес представляет изучение различий в биологическом поведении микрохимерических клеток в зависимости от их локализации в организме.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Трансплантация пуповинной крови — процедура, при которой гемопоэтические стволовые клетки из пуповинной крови используются для восстановления функции костного мозга у пациентов с его поражением в результате заболевания или химиотерапии. Этот метод представляет собой важную альтернативу традиционной трансплантации костного мозга, особенно для пациентов без совместимого донора, поскольку пуповинная кровь не требует полной HLA-совместимости. В исследовании S.B. Kanaan и соавт. изучалась роль микрохимеризма при трансплантации пуповинной крови и его влияние на риск рецидива лейкемии. В исследовании участвовали 95 пациентов, получивших одинарную или двойную трансплантацию пуповинной крови. С помощью HLA-специфичной количественной ПЦР у 36 пациентов был проведен детальный анализ микрохимеризма. Результаты показали наличие микрохимерных клеток материнского происхождения в костном мозге и периферической крови у 19,4% пациентов, причем эти клетки присутствовали в течение года после трансплантации [62].

Клинически значимым открытием стало существенное снижение частоты рецидивов, смертности и неудач лечения у пациентов с выявленным микрохимеризмом. Эти данные позволяют предположить наличие защитного эффекта микрохимерима, который может быть связан с несколькими механизмами. Во-первых, иммуномодулирующий эффект может быть связан с микрохимерными клетками. Во-вторых, поддержка гемопоэза способствует восстановлению кроветворения. В-третьих, прямой противоопухолевый эффект воздействует на оставшиеся опухолевые клетки. Полученные результаты имеют важное значение для совершенствования подходов к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и разработке новых стратегий профилактики рецидивов. Эти результаты подчеркивают необходимость дальнейшего изучения

терапевтического потенциала микрохимеризма в гематологической онкологии. Особый интерес представляет исследование оптимальных способов индукции и поддержания микрохимеризма для улучшения исходов трансплантации.

Опухоли желудочно-кишечного тракта

Исследования роли микрохимеризма в развитии рака желудочно-кишечного тракта, в частности колоректального рака, дали противоречивые результаты. M. Kamper-Jørgensen и соавт. провели эпидемиологическое исследование, изучая связь между ФМ и колоректальным раком. Анализируя образцы периферической крови женщин, они обнаружили, что ФМ чаще встречался у тех, у кого впоследствии развился колоректальный рак, по сравнению со здоровыми контрольными группами. В частности, мужские ФМ-клетки были выявлены у 70% женщин, у которых позже диагностировали колоректальный рак, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 46%. Это позволяет предположить возможную роль микрохимеризма в развитии данного заболевания [53].

Продолжая изучение этой темы, M. Kamper-Jørgensen исследовал влияние ФМ на выживаемость после постановки диагноза. В этой работе исследовали влияние ФМ-клеток в периферической крови на исходы у женщин с диагнозом рака молочной железы и колоректального рака. Результаты показали, что у женщин с ФМ выживаемость была выше при обоих типах рака [72]. Для пациенток с колоректальным раком наличие микрохимеризма ассоциировалось со значительным снижением риска смертности по сравнению с теми, у кого он не был обнаружен. Это указывает на то, что время обнаружения микрохимеризма (до или после диагноза) имеет значение для интерпретации его роли в прогнозе и развитии колоректального рака.

ОБСУЖДЕНИЕ

Микрохимерные клетки представляют собой передающиеся клеточные популяции от разных организмов одного вида. Функция этих клеток в тканях реципиента до сих пор до конца не изучена. Среди 20 исследований, изучающих связь между микрохимеризмом и онкологическими заболеваниями, результаты противоречивы: одни указывают на склонность этих клеток способствовать развитию рака, другие — на их защитную роль [6, 11, 55, 73–77]. Недавние исследования [63] подчеркивают сложную роль ФМ-клеток в развитии и прогрессировании опухолей, отмечая, что эти клетки могут как участвовать в восстановлении тканей, так и способствовать опухолевому росту, что свидетельствует об их двойственном влиянии на организм матери. Микрохимерные клетки каким-то образом избегают иммунного ответа матери, способны выживать, размножаться и дифференцироваться в ткани реципиента. Вероятно, они используют те же механизмы, что и опухолевые клетки, однако прямых доказательств причинно-следственной связи между микрохимеризмом и онкологическими заболеваниями нет.

С точки зрения геномного конфликта однозначного ответа о том, защищают ли микрохимерные клетки от рака или повышают риск его развития, ожидать не приходится. Предыдущие прогнозы, основанные на теории геномного конфликта [25], предполагали большее противостояние между материнскими и фетальными клетками (и, как следствие, их потенциальный вклад в прогрессирование онкологических заболеваний) в тканях, важных для распределения ресурсов, таких как молочная железа, щитовидная железа и мозг. Однако современные данные о микрохимеризме и раке молочной железы у рожавших женщин противоречат этим прогнозам, демонстрируя преимущественно защитную роль в случае рака щитовидной и молочной желез. Хотя оценить роль микрохимерных клеток в онкологии сложно из-за методологических ограничений.

Тип исследуемого образца может существенно влиять на выводы о роли ФМ в развитии онкологических заболеваний. Как правило, исследования, которые анализируют циркулирующие в периферической крови микрохимерные клетки, связывают их с «защитной функцией», тогда как работы, выявляющие микрохимеризм в пораженной ткани, обычно указывают на их «негативную или способствующую роль». Можно предположить, что микрохимерные клетки в крови участвуют в иммунном надзоре, тогда как в опухолевой ткани они могут быть «захвачены» опухолью и способствовать прогрессированию заболевания. Эта сложность подчеркивает необходимость исследований, учитывающих многофакторность взаимодействия редких клеток с иммунной системой хозяина. Прямое сравнение существующих данных затруднено, поскольку микрохимеризм, вероятно, играет защитную, патогенную или нейтральную роль в зависимости от различных факторов. В будущих исследованиях важно учитывать контекст, включая возраст, паритет и тип исследуемой ткани, время постановки диагноза, а также степень геномного сходства между клетками матери и микрохимерными клетками.

Фетальный микрохимеризм в опухолевых тканях может влиять на формирование микроокружения опухоли. В отличие от опухолевых клеток, микрохимерные клетки не обладают такими характеристиками, как геномная нестабильность, но, тем не менее, способны участвовать в биологии опухоли. Вопреки теории «иммунного надзора» в отношении микрохимеризма и рака, микрохимеризм может способствовать развитию микроокружения опухоли, подобно раково-ассоциированным фибробластам (РАФ). Более половины рассмотренных исследований, выявивших микрохимерные клетки в опухолевой ткани, указывают на их возможную роль в прогрессировании заболевания и являются ключевым компонентом микроокружения опухоли, влияя на ее прогрессирование за счет поддержки роста раковых клеток, ремоделирования внеклеточного матрикса, а также стимуляции ангиогенеза и иммуносупрессии. Эти клетки создают иммуносупрессивную среду, помогающую опухоли уклоняться от иммунного ответа. РАФ секретируют различные цитокины и хемокины, которые могут рекрутировать иммунные клетки и подавлять противоопухолевый иммунный ответ. Исследования показывают, что микрохимерные клетки в опухолях экспрессируют маркеры, характерные для РАФ, и

могут участвовать в ангиогенезе и прогрессировании опухоли. Например, G. Dubernard и соавт. обнаружили, что эти микрохимерные клетки локализуются в строме опухоли при раке молочной железы и экспрессируют мезенхимальные маркеры, что указывает на их возможную дифференцировку в РАФ и участие в ремоделировании внеклеточного матрикса [50]. Аналогично, S. Nguyen Huu и соавт. сообщили, что в тканях меланомы микрохимерные клетки экспрессировали ангиогенные маркеры, такие как CD34, CD31 и фактор Виллебранда, что может способствовать ангиогенезу в микроокружении опухоли [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Явление фетального микрохимеризма остается плохо изученным, однако имеющиеся данные свидетельствуют о его двоякой роли в онкопатологии. С одной стороны, ФМ-клетки способны участвовать в регенеративных процессах, что потенциально может оказывать положительное влияние. С другой стороны, их длительная персистенция в организме ассоциирована с возможным участием в патогенезе опухолевых заболеваний.

Таким образом, ФМ-клетки могут влиять на течение онкологических заболеваний, поэтому данная тема требует дальнейших исследований для уточнения молекулярных механизмов влияния ФМ на опухолевый рост и прогноз заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin. 2024; 74:12-49. DOI: 10.3322/caac.21820.
2. Cook M.B., Dawsey S.M., Freedman N.D. et al. Sex disparities in cancer incidence by period and age. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(4):1174–1182. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1118.
3. Tosakoon S., Lawrence W.R., Shiels M.S., Jackson S.S. Sex differences in cancer incidence rates by race and ethnicity: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry (2000–2019). Cancers. 2024;16(5):989. DOI: 10.3390/cancers16050989.
4. Nedelcu A.M. The evolution of multicellularity and cancer: views and paradigms. Biochem Soc Trans. 2020;48(4):1505–1518. DOI: 10.1042/BST20190992.
5. Aktipis C.A., Boddy A.M., Jansen G. et al. Cancer across the tree of life: cooperation and cheating in multicellularity. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2015;370(1673):20140219. DOI: 10.1098/rstb.2014.0219.
6. Nelson J.L. The otherness of self: microchimerism in health and disease. Trends Immunol. 2012;33:421–427. DOI: 10.1016/j.it.2012.03.002.
7. Gammill H., Nelson J. Naturally acquired microchimerism. Int J Dev Biol. 2010;54(2-3):531–543. DOI: 10.1387/ijdb.082767hg.
8. Gammill H.S., Guthrie K.A., Aydelotte T.M., Adams Waldorf K.M., Nelson J.L. 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.
9. Nelson J.L., Furst D.E., Maloney S., Gooley T., Evans P.C., Smith A., Bean M.A., Ober C., Bianchi D.W. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. Lancet. 1998;351(9102):559–562. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)08357-8.
10. Gadi V.K., Malone K.E., Guthrie K.A., Porter P.L., Nelson J.L. Case-control study of fetal microchimerism and breast cancer. PLoS One. 2008;3:e1706. DOI: 10.1371/journal.pone.0001706.
11. Newton A.L., Lewbart G.A. Invertebrate oncology: diseases, diagnostics, and treatment. Vet Clin North Am Exot Anim Pract. 2017;20(1):1–19. DOI: 10.1016/j.cvex.2016.07.001.
12. Compton Z.T., Mellon W., Harris V.K. et al. Cancer prevalence across vertebrates. Cancer Discov. 2025;15(1):227–244. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-24-0573.
13. Ekhtiari S., Chiba K., Popovic S. et al. First case of osteosarcoma in a dinosaur: a multimodal diagnosis. Lancet Oncol. 2020;21(8):1021–1022. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30171-6.
14. Effron M., Griner L., Benirschke K. Nature and rate of neoplasia found in captive wild mammals, birds, and reptiles at necropsy. J Natl Cancer Inst. 1977;59(1):185–198. DOI: 10.1093/jnci/59.1.185.
15. Bulls S.E., Platner L., Ayub W. et al. Cancer prevalence is related to body mass and lifespan in tetrapods and remarkably low in turtles. bioRxiv. 2023;Prepr. DOI: 10.1101/2022.07.12.499088.
16. Kitsoulis C.V., Baxevanis A.D., Abatzopoulos T.J. The occurrence of cancer in vertebrates: a mini review. J Biol Res (Thessalon). 2020;27:9. DOI: 10.1186/s40709-020-00119-0.
17. Dujon A.M., Vincze O., Lemaitre J-F. et al. The effect of placentation type, litter size, lactation and gestation length on cancer risk in mammals. Proc R Soc B Biol Sci. 2023;290(2001):20230940. DOI: 10.1098/rspb.2023.0940.

18. Hafez S. Comparative placental anatomy: divergent structures serving a common purpose. Prog Mol Biol Transl Sci. 2017;145:1–28. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2016.12.001.
19. Boddy A.M., Fortunato A., Wilson Sayres M., Aktipis A. Fetal microchimerism and maternal health: a review and evolutionary analysis of cooperation and conflict beyond the womb. BioEssays. 2015;37(10):1106–1118. DOI: 10.1002/bies.201500059.
20. Bakkour S., Baker C.A.R., Tarantal A.F., Wen L., Busch M.P., Lee T.-H., McCune J.M. Analysis of maternal microchimerism in rhesus monkeys (Macaca mulatta) using real-time quantitative PCR amplification of MHC polymorphisms. Chimerism. 2014;5(1):6–15. DOI: 10.4161/chim.27778.
21. Khosrotehrani K., Johnson K.L., Guégan S. et al. Natural history of fetal cell microchimerism during and following murine pregnancy. J Reprod Immunol. 2005;66(1):1–12. DOI: 10.1016/j.jri.2005.02.001.
22. Fujiki Y., Johnson K.L., Tighiouart H. et al. Fetomaternal trafficking in the mouse increases as delivery approaches and is highest in the maternal lung. Biol Reprod. 2008;79(5):841–848. DOI: 10.1095/biolreprod.108.068973.
23. Axiak-Bechtel S.M., Kumar S.R., Hansen S.A., Bryan J.N. Y-chromosome DNA is present in the blood of female dogs suggesting the presence of fetal microchimerism. PLoS One. 2013;8(7):e68114. DOI: 10.1371/journal.pone.0068114.
24. Turin L., Invernizzi P., Woodcock M. et al. Bovine fetal microchimerism in normal and embryo transfer pregnancies and its implications for biotechnology applications in cattle. Biotechnol J. 2007;2(4):486–491. DOI: 10.1002/biot.200600218.
25. Greaves M., Hughes W. Cancer cell transmission via the placenta. Evol Med Public Health. 2018;2018(1):106–115. DOI: 10.1093/emph/eoy011.
26. Costanzo V., Bardelli A., Siena S., Abrignani S. Exploring the links between cancer and placenta development. Open Biol. 2018;8(6):180081. DOI: 10.1098/rsob.180081.
27. Meirson T., Gil-Henn H., Samson A.O. Invasion and metastasis: the elusive hallmark of cancer. Oncogene. 2020;39(9):2024–2026. DOI: 10.1038/s41388-019-1110-1.
28. Boddy A.M., Harrison T.M., Abegglen L.M. Comparative oncology: new insights into an ancient disease. iScience. 2020;23(8):101373. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101373.
29. D'Souza A.W., Wagner G.P. Malignant cancer and invasive placentation: a case for positive pleiotropy between endometrial and malignancy phenotypes. Evol Med Public Health. 2014;2014(1):136–145. DOI: 10.1093/emph/eou022.
30. Kshitiz A.J., Maziarz J.D. et al. Evolution of placental invasion and cancer metastasis are causally linked. Nat Ecol Evol. 2019;3(12):1743–1753. DOI: 10.1038/s41559-019-1046-4.
31. Trivers R.L. Parent-offspring conflict. Amer Zool. 1974;14(1):249–264. DOI: 10.1093/icb/14.1.249.
32. Haig D. Maternal-fetal conflict, genomic imprinting and mammalian vulnerabilities to cancer. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2015;370(1673):20140178. DOI: 10.1098/rstb.2014.0178.
33. Lishner M. Cancer in pregnancy. Ann Oncol. 2003;14(Suppl 3):iii31-6. DOI: 10.1093/annonc/mdg745.
34. Alexander A., Samlowski W.E., Grossman D. et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. J Clin Oncol. 2003;21(11):2179–2186. DOI: 10.1200/JCO.2003.12.149.
35. Khazzaka A., Rassy E., Sleiman Z. et al. Systematic review of fetal and placental metastases among pregnant patients with cancer. Cancer Treat Rev. 2022;104:102356. DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102356.
36. Shih I-M. Gestational trophoblastic neoplasia — pathogenesis and potential therapeutic targets. Lancet Oncol. 2007;8(7):642–650. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70204-8.
37. Soper J.T. Gestational trophoblastic disease. Obstet Gynecol. 2006;108(1):176–187. DOI: 10.1097/01.AOG.0000224697.31138.a1.
38. Kajii T., Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. Nature. 1977;268(5621):633–634. DOI: 10.1038/268633a0.
39. Lala P.K., Nandi P., Hadi A., Halari C. A crossroad between placental and tumor biology: what have we learnt? Placenta. 2021;116:12–30. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.03.003.
40. Hui P. Gestational choriocarcinoma. In: Hui P, ed. Gestational trophoblastic disease: diagnostic and molecular genetic pathology. New York, NY: Springer; 2012: 127–137.
41. Lefebvre S., Moreau P., Dausset J. et al. Downregulation of HLA class I gene transcription in choriocarcinoma cells is controlled by the proximal promoter element and can be reversed by CIITA. Placenta. 1999;20(4):293–301. DOI: 10.1053/plac.1998.0380.
42. Murphy S.P., Choi J.C., Holtz R. Regulation of major histocompatibility complex class II gene expression in trophoblast cells. Reprod Biol Endocrinol. 2004;2:52. DOI: 10.1186/1477-7827-2-52.
43. Layde P.M., Webster L.A., Baughman A.L. et al. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. J Clin Epidemiol. 1989;42(10):963–973. DOI: 10.1016/0895-4356(89)90161-3.
44. Heck J.E., Lee P.C., Wu C.K. et al. Gestational risk factors and childhood cancers: a cohort study in Taiwan. Int J Cancer. 2020;147(5):1343–1353. DOI: 10.1002/ijc.32905.
45. Jordan S.J., Cushing-Haugen K.L., Wicklund K.G. et al. Breastfeeding and risk of epithelial ovarian cancer. Cancer Causes Control. 2012;23(6):919–927. DOI: 10.1007/s10552-012-9963-4.
46. Lee A.W., Rosenzweig S., Wiensch A. et al. Expanding our understanding of ovarian cancer risk: the role of incomplete pregnancies. J Natl Cancer Inst. 2021;113(1):301–308. DOI: 10.1093/jnci/djaa099.
47. Pasdar Z., Scott N.W., Iversen L. et al. Reproductive pattern of parous women and the risk of cancer in later life. Cancers. 2021;13(15):3731. DOI: 10.3390/cancers13153731.
48. Tekalegn Y., Sahiledengle B., Woldeyohannes D. et al. High parity is associated with increased risk of cervical cancer: systematic review and meta-analysis of case-control studies. Womens Health (Lond). 2022;18:17455065221075904. DOI: 10.1177/17455065221075904.
49. Wrubel E., Dennis S.R., Tsukioki T. et al. Frequency of germline mutations in breast cancer susceptibility genes among women under age 50 presenting with parity associated breast cancer. Cancer Res. 2022;82(Suppl 4):P2-09-15. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS21-P2-09-15.
50. Dubernard G., Aractingi S., Oster M. et al. Breast cancer stroma frequently recruits fetal derived cells during pregnancy. Breast Cancer Res. 2008;10(1):R14. DOI: 10.1186/bcr1860.

51. Dubernard G., Oster M., Chareyre F. et al. Increased fetal cell microchimerism in high grade breast carcinomas occurring during pregnancy. Int J Cancer. 2009;124(5):1054–1059. DOI: 10.1002/ijc.24036.
52. Gadi V.K. Fetal microchimerism in breast from women with and without breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010;121(1):241–244. DOI: 10.1007/s10549-009-0548-1.
53. Kamper-Jørgensen M., Biggar R.J., Tjønneland A., et al. Opposite effects of microchimerism on breast and colon cancer. Eur J Cancer. 2012;48(14):2227–2235. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.02.006.
54. Cirello V., Recalcati M.P., Muzza M. et al. Fetal cell microchimerism in papillary thyroid cancer: a possible role in tumor damage and tissue repair. Cancer Res. 2008;68(20):8482–8488. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0672.
55. Cirello V., Colombo C., Perrino M. et al. Fetal cell microchimerism in papillary thyroid cancer: a role in the outcome of the disease. Int J Cancer. 2015;137(12):2989–2993. DOI: 10.1002/ijc.29653.
56. Cirello V., Perrino M., Colombo C. et al. Fetal cell microchimerism in papillary thyroid cancer: studies in peripheral blood and tissues. Int J Cancer. 2010;126(12):2874–2878. DOI: 10.1002/ijc.24993.
57. Broestl L., Rubin J.B., Dahiya S. Fetal microchimerism in human brain tumors. Brain Pathol. 2018;28(4):484–494. DOI: 10.1111/bpa.12557.
58. Hallum S., Jakobsen M.A., Gerds T.A. et al. Male origin microchimerism and ovarian cancer. Int J Epidemiol. 2021;50(1):87–94. DOI: 10.1093/ije/dyaa019.
59. Cha D., Khosrotehrani K., Kim Y. et al. Cervical cancer and microchimerism. Obstet Gynecol. 2003;102(4):774–781. DOI: 10.1016/S0029-7844(03)00615-X.
60. Nguyen Huu S., Khosrotehrani K., Oster M. et al. Early phase of maternal skin carcinogenesis recruits long-term engrafted fetal cells. Int J Cancer. 2008;123(11):2512–2517. DOI: 10.1002/ijc.23819.
61. Nguyen Huu S., Oster M., Avril M-F. et al. Fetal microchimeric cells participate in tumour angiogenesis in melanomas occurring during pregnancy. Amer J Pathol. 2009;174(2):630–637. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080566.
62. Kanaan S.B., Delaney C., Milano F. et al. Cord blood maternal microchimerism following unrelated cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant. 2021;56(5):1090–1098. DOI: 10.1038/s41409-020-01149-x.
63. Sedov E., McCarthy J., Koren E., Fuchs Y. Fetomaternal microchimerism in tissue repair and tumor development. Dev Cell. 2022;57(12):1442–1452. DOI: 10.1016/j.devcel.2022.05.018.
64. Hromadnikova I., Kotlabova K., Pirkova P. et al. The occurrence of fetal microchimeric cells in endometrial tissues is a very common phenomenon in benign uterine disorders, and the lower prevalence of fetal microchimerism is associated with better uterine cancer prognoses. DNA Cell Biol. 2013;33(1):40–48. DOI: 10.1089/dna.2013.2125.
65. Hallum S., Petersen G.L., Jakobsen M.A. et al. Male-origin microchimerism and endometrial cancer: a prospective case-cohort study. Cancer Epidemiol. 2022;79:102169. DOI: 10.1016/j.canep.2022.102169.
66. Eun J.K., Guthrie K.A., Zirpoli G., Gadi V.K. In situ breast cancer and microchimerism. Sci Rep. 2013;3:2192. DOI: 10.1038/srep02192.
67. Kolanska K., Roche M., Carrière C. et al. Impact of fetal umbilical cord blood CD34+ cells on breast cancer cell lines: a mechanism of fetal microchimerism. Cells Tissues Organs. 2025;214(4):258–273. DOI: 10.1159/000542242.
68. Nasyrov R.A., Shramko A.D. Expression of cow leukemia virus antigen in breast cancer tissue. Pediatrician. 2019;10(3):71–74. DOI: 10.17816/PED10371-74.
69. Zhang H., Ahearn T.U., Chanock S.J. et al. Genome-wide association study identifies 32 novel breast cancer susceptibility loci from overall and subtype-specific analyses. Nature Genetics. 2020;52(6):572–581. DOI: 10.1038/s41588-020-0609-2.
70. Mahmood U., O'Donoghue K. Microchimeric fetal cells play a role in maternal wound healing after pregnancy. Chimerism. 2014;5(2):40–52. DOI: 10.4161/chim.28746.
71. Kamper-Jørgensen M., Jakobsen M.A., Tjønneland A. et al. Male origin microchimerism and brain cancer: a case-cohort study. J Cancer Res Clin Oncol. 2023;149(8):5469–5474. DOI: 10.1007/s00432-022-04494-0.
72. Kamper-Jørgensen M. Microchimerism and survival after breast and colon cancer diagnosis. Chimerism. 2012;3(3):72–73. DOI: 10.4161/chim.22770.
73. Трескина Н.А., Полякова А.П., Волкова О.Я. и др. Микрохимеризм у детей с перинатальной патологией и их матерей. Педиатр. 2016;7(3):98–103. DOI: 10.17816/PED7398-103.
Treskina N.A., Polyakova A.P., Volkova O.Ya. et al. Microchimerism in children with perinatal pathology and their mothers. Pediatrician. 2016;7(3):98–103. DOI: 10.17816/PED7398-103. (In Russian).
74. Александрова Г.А., Бачманов А.А., Булкина И.А. и др. Здоровье населения региона и приоритеты здравоохранения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. EDN: UKMFFR.
Aleksandrova G.A., Bachmanov A.A., Bulkina I.A. et al. Health of the region's population and healthcare priorities. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. EDN: UKMFFR. (In Russian).
75. Дементьева Е.А., Гурина О.П. Иммунологические изменения, сопровождающие развитие экспериментального неопластического процесса. Педиатр. 2015;6(2):96–108. EDN: UGQTBR.
Dementieva E.A., Gurina O.P. Immunological changes accompanying the development of experimental neoplastic process. Pediatrician. 2015;6(2):96–108. EDN: UGQTBR. (In Russian).
76. O'Donoghue K. Fetal microchimerism and maternal health during and after pregnancy. Obstet Med. 2008;1(2):56–64. DOI: 10.1258/om.2008.080008.
77. Yan Z., Lambert N.C., Guthrie K.A. et al. Male microchimerism in women without sons: quantitative assessment and correlation with pregnancy history. Amer J Med. 2005;118(8):899–906. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.03.037.