

АНТИЭРГОТИПИЧЕСКИЙ ОТВЕТ: ВЛИЯНИЕ НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ И РАЗВИТИЕ АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ильина Н.А., Гойман Е.В., Кудяева О.Т.,
Колесникова О.П., Кожевников В.С.

Лаборатория клинической иммунопатологии, лаборатория экспериментальной иммунотерапии
НИИКИ СО РАМН, г. Новосибирск

Резюме. Одним из механизмов, ограничивающих экспансию аутореактивных Т-лимфоцитов, участвующих в развитии аутоиммунной патологии, являются анти-эрготипические клетки, которые реагируют на экспрессию на поверхности активированных Т-клеток маркеров активации — эрготопов. В работе показано развитие иммунного ответа на вакцинацию анти-CD3-активированными сингенными спленоцитами, выражающееся в виде реакции ГЗТ. При этом не наблюдалось изменения нормального клеточного и гуморального иммунного ответа. В реакции хронической РТПХ показано, что иммунизация доноров оказывает протективное действие в отношении сроков наступления протеинурии у реципиентов, тогда как иммунизация реципиентов не меняет течение РТПХ.

Ключевые слова: РТПХ, ГЗТ, антиэрготипический ответ, активированные спленоциты

Ilyina N.A., Goiman E.V., Kudayeva O.T., Kolesnikova O.P., Kozhevnikov V.S.

ANTI-ERGOTYPIC RESPONSE: ROLE IN NORMAL IMMUNE RESPONSE AND AUTOIMMUNE PATHOLOGY IN EXPERIMENTAL MODEL

Abstract. Anti-ergotypic cells are a part of peripheral regulatory network, and they are thought to control autoreactive T cells by recognition of certain clonotypic and ergotypic determinants on the surface of activated T cells. The aim of our study was to investigate ability of anti-CD3 activated syngeneic splenocytes to induce anti-ergotypic response and to assess immune response in delayed-type hypersensitivity (DTH) reaction. DTH response in experimental group was significantly greater than in control and intact groups. Upon cross-administration, DTH response was minimal and there were no significant differences between the groups. No changes in cellular and humoral immune response were observed under such conditions. These results suggest a development of immune response to activated antigen-nonspecific cells. In a model of chronic GvHD, donor immunization was shown to exert a protective effect, with regard of proteinuria dynamics in recipients, whereas immunization of recipients did not alter the GvHD dynamics. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 1, pp 29-34)

Keywords: GvHD, DTH, anti-ergotypic response, activated splenocytes

Введение

Исследование идиотип-антиидиотипических Т-Т клеточных взаимодействий в модели Т-клеточной вакцинации (ТКВ), защищающей животных от индукции экспериментального ау-

тоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ), выявило проявления еще одного типа регуляции, направленного против детерминант активированных антигеном Т-клеток («эрготопов»), — антиэрготипического ответа [14,15]. Антиэрготипический ответ проявлялся тем, что Т-клеточная вакцинация антиген-активированными Т-клетками, независимо от их антигенной специфичности, могла защищать животных от последующей индукции болезни живыми антиген-реактивными Т-клетками — эффекторами заболевания [14]. Детерминанты, вызывающие данный ответ (эр-

Адрес для переписки:

Ильина Надежда Александровна
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: (383) 228-21-20.
Факс: (383) 225-05-22.
E-mail: nadya81@ngs.ru

готовы), включают молекулы, экспрессирующиеся активированными Т-клетками (CD25, HSP60 и др.), а клетки, отвечающие на детерминанты активированных клеток, обозначают как антиэрготипические клетки [7, 18]. Клетками-эффекторами антиэрготипического ответа могут быть как ГЗТ-эффекторы, так и цитотоксические Т-клетки [8, 14].

В экспериментальных работах показано снижение анти-эрготипического ответа при развитии аутоиммунной патологии и возможность его стимуляции [8,16]. Кроме того, опубликованы результаты клинических испытаний вакцины, содержащей пептид HSP60, в лечении сахарного диабета I типа [11, 19] и результаты использования Т-клеточной вакцинации антиген-реактивными клетками при рассеянном склерозе [10, 18].

Так как антиэрготипический ответ проявляется пролиферацией антиэрготипических клеток и созреванием цитотоксических Т-клеток, направленных против активационных маркеров, для характеристики антиэрготипического ответа в эксперименте используются методы оценки пролиферации либо цитотоксичности [8, 16, 17]. После иммунизации крыс Т-клетками, активированными как антигеном, так и ConA, развивалась ГЗТ в ответ на повторное введение активированных Т-клеток независимо от их антигенной специфичности [13, 14].

Антиэрготипическому ответу придается большое значение в регуляции аутореактивных клеток и, таким образом, в контроле аутоиммунных заболеваний [7, 18], однако вопрос о роли антиэрготипических клеток в регуляции нормального иммунного ответа пока остается открытым.

Целью настоящего исследования являлось изучение возможности запуска антиэрготипического ответа анти-CD3-активированными клетками, его оценки с помощью реакции ГЗТ на анти-CD3-активированные клетки. Интерес представляло изучение действия Т-клеточной вакцинации поликлонально активированными клетками, индуцирующей антиэрготипический ответ, на формирование аутоиммунной патологии у реципиентов в модели хронической реакции трансплантат против хозяина (хРТПХ) и изучение влияния антиэрготипического ответа на стандартный клеточный и гуморальный иммунный ответ против Т-зависимого антигена (эритроциты барана).

Материалы и методы

В работе использовали мышей линии DBA/2 и гибридов первого поколения (C57BL/6хDBA/2) F1 (Н-2b/d), самок в возрасте 2-3 месяцев из экспериментально-биологической клиники лабораторных животных СО РАМН (Ново-

сибирск). Животных содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

Выделение клеток. Мышей забивали дислокацией позвоночника, выделяли селезенку, помещали ее во флакончики со средой, расстригали ножницами, многократно пропускали через шприц с иглой, фильтровали через металлическую сеточку и 2-3 раза отмывали центрифугированием при 1000 об/мин в течение 10 мин со смесью среды.

Активация и наращивание активированных спленоцитов. Клеточный осадок ресуспендировали в 10 мл полной среды RPMI 1640 (ФГУП ГНЦ ВБ Вектор) (с добавлением 2 мг тиенама, 125 мкл гентамицина, 30 мг L-глутамина (ФГУП ГНЦ ВБ Вектор), 4×10^{-5} М 2-меркаптоэтанола (Ferak Berlin, Германия) и 1мл HEPES (Gerbu, Германия) на 100 мл среды) и подсчитывали количество клеток в камере Горяева. Затем клетки помещали в культуральные матрасы (NUNC, Италия) из расчета 2 млн клеток на 1 мл полной среды с 10% FBS и активаторами (1 мкл/мл) анти-CD3-антител (BD Biosciences, США) и 50 ед/мл IL-2 (ООО Биотех). На 3-4 день (по состоянию культуры) заменяли 70% среды на новую с таким же составом. На 6-7 день клетки собирали, осаждали при 1200 об/мин в течение 10 мин, ресуспендировали в 10 мл FBS и подсчитывали количество клеток. Затем добавляли FBS и DMSO (Riedel-deHaën, Германия) с таким расчетом, чтобы в результате получить 30 млн клеток на 1 мл FBS с 10% DMSO, и фасовали в криопробирки по 1 мл. Далее клетки замораживали и хранили в морозильной камере при -80 °С.

Неактивированные спленоциты выделяли подобным образом и криоконсервировали непосредственно после получения (без этапа культивирования).

Перед введением спленоцитов животным, аликвоты клеток размораживали добавлением 10 мл физиологического раствора и осаждали в течение 5 мин при 1200 об/мин. Осадок ресуспендировали в 0,2 мл физиологического раствора и в таком виде вводили мышам подкожно в холку. Для оценки реакции ГЗТ клетки вводили под апоневроз задней лапы в 0,05 мл физиологического раствора.

Оценка иммунного ответа на ТКВ активированными спленоцитами. Клеточный иммунитет оценивали по степени выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ): измеряли величину отека лапки после введения 2×10^7 сингенных активированных спленоцитов под подошвенный апоневроз задней лапки, кон-

троль — контрлатеральная лапка, в которую вводили среду в том же объеме; учет реакции проводили через 24, 48 и 72 ч по величине местного отека относительно контрольной лапки; результаты выражали в % [21].

Определение уровня гуморального ответа на эритроциты барана (ЭБ). Гуморальный иммунный ответ на ЭБ (число IgM-АОК в селезенке) оценивали на пике ответа, свойственного данному генотипу, по количеству локальных зон гемолиза после внутривенного введения 2×10^8 ЭБ [9]. Все процедуры с клетками проводили на льду. Для определения числа IgM-АОК инкубационную смесь, состоящую из клеток селезенки, ЭБ (4×10^8 /мл) и комплемента, помещали в стеклянные камеры и инкубировали 1,5 ч при $+37^\circ\text{C}$. Подсчитывали зоны гемолиза под бинокулярной лупой.

Оценка клеточного ответа на эритроциты барана. Клеточный иммунитет оценивали по степени выраженности реакции ГЗТ: измеряли величину отека лапки после введения разрешающей дозы ЭБ сенсибилизированным животным по стандартной методике; сенсибилизирующая доза $2,5 \times 10^7$ ЭБ на одну мышь внутрибрюшинно, разрешающая доза 5×10^8 ЭБ на одну мышь под подошвенный апоневроз задней лапки на 4 сутки, контроль — контрлатеральная лапка, в которую вводили среду в том же объеме; учет реакции проводили через 24 ч по величине местного отека; результаты выражали в % относительно контрольной лапки [21].

Индукция реакции трансплантат против хозяина. Хроническую РТПХ индуцировали путем переноса гибридам B6D2F1 лимфоидных клеток родительской линии DBA/2. Клетки лимфатических узлов и селезенки вводили внутривенно реципиентам в дозе $60-70 \times 10^6$ клеток двукратно с интервалом в 5 дней [12]. В качестве контрольной группы использовали интактных животных того же генотипа, пола, возраста, что и в опыте.

Количество белка в моче определяли колориметрически с красителем (Kumsai brillant blue, Loba Feinchemie) при $\lambda = 570$ нм [6]. Калибровочную кривую строили по BSA (100-1000 мкг/мл), результаты выражали в мг/мл.

Во всех опытах были сформированы следующие группы мышей:

— ТКВ активированными клетками — животным вводили сингенные активированные спленоциты 2×10^7 в неделю в течение 4 недель подкожно, затем в качестве разрешающей дозы под апоневроз задней лапы было введено 2×10^7 активированных спленоцитов.

— ТКВ неактивированными клетками — животным вводили неактивированные спленоциты 2×10^7 в неделю в течение 4 недель, затем в качестве разре-

шающей дозы под апоневроз задней лапы было введено 2×10^7 неактивированных спленоцитов.

При оценке антиэрготипического ответа на ТКВ активированными сингенными спленоцитами в качестве контроля использовали интактных мышей, которым в качестве разрешающей дозы под апоневроз задней лапы вводили 2×10^7 активированных спленоцитов.

Для изучения влияния ТКВ поликлонально активированными клетками на течение аутоиммунной патологии была выбрана модель хРТПХ, при которой у части реципиентов развивается иммунокомплексный гломерулонефрит [5].

В первом опыте по изучению модуляции течения хРТПХ донорам клеток вводили сингенные спленоциты в дозе 2×10^7 еженедельно в течение четырех недель, разделив животных на аналогичные группы: ТКВ активированными клетками, ТКВ неактивированными клетками и группа интактных доноров, не получавших сингенные спленоциты. Затем осуществляли перенос донорских клеток реципиентам.

В следующем опыте сингенные спленоциты были введены реципиентам: группа 1 — ТКВ активированными клетками 2×10^7 еженедельно, группа 2 — ТКВ неактивированными клетками 2×10^7 еженедельно в течение 4 недель. Группу 3 составили реципиенты, которым не вводили сингенные спленоциты. Далее всем группам был осуществлен перенос клеток родительской линии.

Для изучения влияния антиэрготипического ответа на течение иммунного ответа на Т-зависимый антиген после ТКВ у аналогичных групп исследовали клеточный (ГЗТ) и гуморальный (АОК) иммунный ответ.

Статистическую обработку результатов проводили методами непараметрической статистики; различия считали достоверными при $p < 0,05$ и обозначали * при сравнении опытной и контрольной групп, # — при сравнении опытных групп между собой.

Результаты

При оценке антиэрготипического ответа на ТКВ сингенными активированными спленоцитами было отмечено, что средний уровень реакции ГЗТ у мышей в группе 1 (ТКВ активированными клетками) достоверно выше ($p < 0,05$) через 24 и 48 ч по сравнению с группой 2 (ТКВ неактивированными клетками) и по сравнению с группой мышей, которым не вводили сингенные спленоциты в течение 4 недель, но вводили активированные клетки под апоневроз в качестве разрешающей дозы (рис. 1).

При перекрестном введении активированных спленоцитов мышам группы 2 (ТКВ неактивированными клетками) и введении неактивирован-

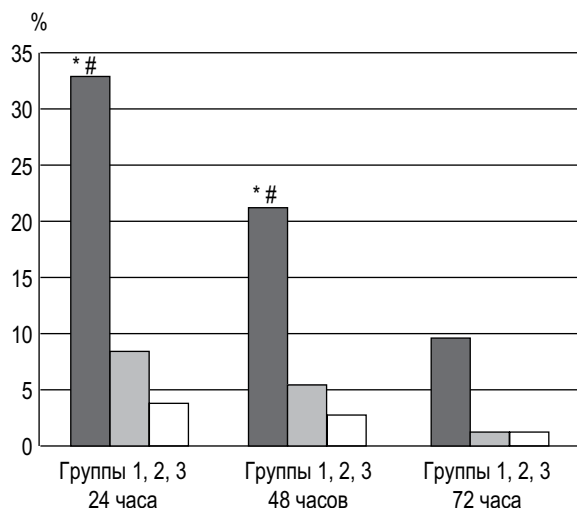


Рисунок 1. Уровень реакции ГЗТ на введение активированных клеток (М)

Примечание. По оси абсцисс: группы экспериментальных животных, время оценки реакции ГЗТ; группа 1 – ТКВ активированными клетками; группа 2 – ТКВ неактивированными клетками; группа 3 – контроль. По оси ординат: уровень реакции ГЗТ в %.

ных спленоцитов мышам группы 1 (ТКВ активированными клетками), отмечался минимальный уровень реакции ГЗТ (менее 10% в обеих группах) (табл. 1).

Для изучения модуляции течения хРТПХ под влиянием ТКВ одной группе мышей вводили активированные клетки, второй – неактивированные клетки, в качестве контроля были использованы интактные мыши.

При ТКВ доноров клеток и индукции хронической РТПХ отмечено, что частота развития протеинурии через 2 месяца достоверно ниже в группе мышей, получивших клетки родительских особей, иммунизированных активированными спленоцитами (группа хРТПХ + активированные клетки) по сравнению с группой,

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ РЕАКЦИИ ГЗТ ПРИ ПЕРЕКРЕСТНОМ ВВЕДЕНИИ АКТИВИРОВАННЫХ КЛЕТОК (М, min-max), n = 10

ГЗТ, %	Группы животных	
	1	2
24 часа	6,0 0-23	9,2 0-13,3
48 часов	2,6 0-13,2	2,4 0-6
72 часа	1,5 0-6	1,5 0-6

Примечание. Группы животных: 1 – ТКВ активированными клетками + неактивированные клетки (разрешающая доза); 2 – ТКВ неактивированными клетками + активированные клетки (разрешающая доза); 3 – контроль.

получившей клетки особей, иммунизированных неактивированными спленоцитами (группа хРТПХ + неактивированные клетки), и группой, получившей клетки интактных мышей (хРТПХ) (рис. 2). При ТКВ реципиентов не получено достоверных различий частоты развития протеинурии в исследуемых группах.

У аналогичных групп мышей (ТКВ активированными клетками, ТКВ неактивированными клетками, интактная группа) был исследован клеточный (ГЗТ) и гуморальный (АОК) иммунный ответ на эритроциты барана. Уровень реакции ГЗТ в группе «ТКВ активированными клетками» достоверно не отличался от уровня реакции ГЗТ в группе «ТКВ неактивированными клетками» и в группе интактных мышей. Число АОК у мышей также достоверно не отличалось в исследованных группах (табл. 2).

Обсуждение

ТКВ сингенными селезеночными клетками, стимулированными анти-CD3 антителами и IL-2, приводит к развитию реакции ГЗТ на введение только активированных клеток и только у иммунизированных активированными клетками мышей, что является проявлением антиэрготипического ответа (табл. 1).

Ранее мы исследовали возможность индукции ГЗТ на поликлонально активированные клетки после иммунизации мышей сингенными спленоцитами, стимулированными ConA. Были получены аналогичные результаты [2].

Предлагаемый способ индукции антиэрготипического ответа был экспериментально опробован в многочисленных сериях опытов на мышах линии DBA/2 и гибридах первого поколения (C57BL/6xDBA/2)F1. Таким образом, существование иммунного ответа, направленного против сингенных клеток, активированных анти-CD3 антителами, характерно для разных генотипов мышей.

Значение антиэрготипического ответа в иммунорегуляции продемонстрировано в экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний.

ТАБЛИЦА 2. ПАРАМЕТРЫ ИММУННОГО ОТВЕТА НА ЭБ (М, min-max), n = 10

Иммунный ответ	Группы животных		
	1	2	3
ГЗТ, %	42,4 31-46	43,6 38-53	46,3 37-40
АОК	83075 52868-113830	81363 52172-115325	45746 29588-75432

Примечание. Группы животных: 1 – ТКВ активированными клетками; 2 – ТКВ неактивированными клетками; 3 – контроль.

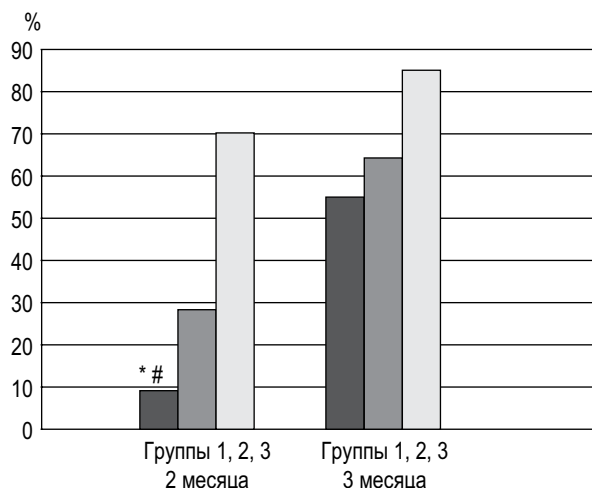


Рисунок 2. Частота развития аутоиммунной патологии при хРТПХ (% от общего числа)

Примечание. По оси абсцисс: группы экспериментальных животных, время после индукции хРТПХ; группа 1 – хРТПХ + активированные клетки; группа 2 – хРТПХ + неактивированные клетки; группа 3 – контроль (хРТПХ). По оси ординат: количество животных с уровнем протеинурии > 3 мг/л, % от общего числа.

ний: адьювантного артрита, экспериментального энцефаломиелита и др. [14, 16, 19]. В литературе нами не обнаружено данных о роли антиэрготипических клеток в хронической реакции трансплантат против хозяина, при которой у части реципиентов формируется иммунокомплексный гломерулонефрит, который по ряду признаков аналогичен нефриту при аутоиммунном заболевании человека – системной красной волчанке [5, 12, 20].

Исходя из концепции формирования разных вариантов течения РТПХ под воздействием эпигенетических механизмов [5], была предпринята попытка влияния на развитие аутоиммунной патологии у реципиентов, индуцируя антиэрготипический ответ у доноров – мышей линии DBA/2. На начальных сроках формирования аутоиммунного гломерулонефрита (через 2 месяца после индукции хРТПХ) частота развития протеинурии у мышей в группе «хРТПХ + активированные клетки», была достоверно ниже по сравнению с группой «хРТПХ + неактивированные клетки» и по сравнению с контрольной группой. В дальнейшем различия между группами стираются, возможно, чтобы пролонгировать эффект, нужно продолжить ТКВ после индукции РТПХ, что требует дальнейшего изучения. Таким образом, можно сделать вывод, что введение донорам активированных клеток оказывает протективное действие в отношении сроков развития гломерулонефрита, индуцированного хронической РТПХ. Полученные результаты согласуются с опубликованными ранее данными о модуляции течения хРТПХ при воздействии на орга-

низм донора и реципиента введением плазмиды pUC19 [1].

При ТКВ реципиентов перед индукцией хРТПХ частота развития аутоиммунной патологии достоверно не отличалась в исследуемых группах.

Полученные данные свидетельствуют о том, что индукция антиэрготипического ответа изменяет течение хРТПХ только в том случае, если он развивается в организме, являющимся источником эффекторных клеток РТПХ, активация и функционирование которых, вероятно, тормозится введенными с ними аутологичными антиэрготипическими клетками. Наличие антиэрготипических клеток в организме реципиента, видимо, не влияет на активацию и функционирование полуаллогенных эффекторных клеток РТПХ.

Нами не было выявлено достоверного изменения клеточного и гуморального иммунного ответа на ЭБ в условиях, когда у животных был индуцирован антиэрготипический ответ на ТКВ (развивалась реакция ГЗТ на активированные клетки) (табл. 2). Возможно, необходимо вводить большее количество клеток при ТКВ, т.к. предполагается мощный иммунный ответ на Т-зависимый антиген (ЭБ). Достоверно известно, что антиэрготипический ответ принимает участие в контроле иммунопатологических состояний, однако в литературе нет данных о роли антиэрготипических клеток в нормальном иммунном ответе, описанные выше исследования проведены впервые.

Отсутствие пролиферации антиэрготипических клеток, индуцированных антиген-активированными Т-клетками, в ответ на полежащие клетки той же антигенной специфичности и Т-клетки, активированные ФГА [8], позволяет предполагать некоторую «неполноценность» митоген-активированных клеток в индукции антиэрготипического ответа, кроме того, активированные митогеном клетки не могут быть использованы в лечении иммунопатологических состояний у человека. На основании собственных результатов и данных литературы нами был предложен способ индукции антиэрготипического ответа в лечении ревматоидного артрита и атопического дерматита с использованием Т-клеток, активированных поликлонально с помощью антител к молекуле CD3 [3, 4].

Заключение

Иммунизация мышей сингенными селезеночными клетками, стимулированными анти-CD3-антителами и IL-2, приводит к развитию реакции ГЗТ на введение только активированных клеток. Эти результаты можно рассматривать как проявление антиэрготипического ответа. Поскольку

антиэрготипический ответ может контролировать аутоиммунитет не только как компонент антиидиотипического ответа, возможно применение вакцинации поликлонально активированными клетками для лечения иммунопатологических состояний. С точки зрения создания клеточных технологий лечения болезней на основе иммунизации активированными Т-клетками важно, что такая иммунизация не нарушает ответа на чужеродные антигены.

Поскольку введение активированных клеток не изменяет течение нормального иммунного ответа, существует возможность применения активированных клеток для коррекции аутоиммунной патологии как в экспериментальной модели, так и в клинике.

Список литературы

1. Власов В.В., Рыкова Е.Ю., Сафронова И.В., Лактионов П.В., Кудаева О.Т., Козлов В.А. Модуляция течения хронической реакции трансплантат против хозяина // ДАН. — 2002. — 32. — № 6. — С. 844-846.
2. Ильина Н.А., Кожевников В.С., Гойман Е.В., Кудаева О.Т., Колесникова О.П. Развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на введение аутологичных активированных клеток // Омский научный вестник. — 2007. — № 3 (61), прил. 2. — С. 188-190.
3. Кожевников В.С., Баровская Н.А., Королькова О.Ю., Непомнящих В.М., Леонова М.И., Дёмина Д.В. Способ лечения атопического дерматита // Патент РФ № 2340348. — 10.12.2008. — Бюл. № 34.
4. Кожевников В.С., Королькова О.Ю., Ильина Н.А., Сизиков А.Э., Коненков В.И., Коненкова Л.П. Способ лечения ревматоидного артрита // Патент РФ № 2339385. — 27.11.2008. — Бюл. № 33.
5. Козлов В.А., Кудаева О.Т., Колесникова О.П., Сафронова И.В., Лактионов П.П., Обухова Л.А. Th1- и Th2-зависимые варианты хронической реакции трансплантат против хозяина // Иммунология. — 2002. — № 3. — С. 143-146.
6. Bradford M.M. A Rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-Dye Binding // Anal. Biochem. — 1976. — Vol. 72. — P. 248-254.
7. Cohen I.R., Francisco J., Mimran A. Treg in T cell vaccination: exploring the regulation of regulation // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114. — P. 1227-1232.
8. Correale J., Rojany M., Weiner L.P. Human CD8⁺TCR- $\alpha\beta$ ⁺ and TCR- $\gamma\delta$ ⁺ cells modulate autologous autoreactive neuroantigen-specific CD4⁺ T-cells by different mechanisms // Journal of Neuroimmunology. — 1997. — Vol. 80. — P. 47-64.
9. Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibody-forming cells // Nature. — 1965. — Vol. 207. — P. 1106-1107.
10. Hafler D.A., Buchsbaum M., Weiner H.L. Decreased autologous mixed lymphocyte reaction in multiple sclerosis // J. Neuroimmunol. — 1985. — Vol. 9 (6). — P. 339-347.
11. Huurman V., Decochez K., Mathieu C., Cohen I.R., Roep B.O. Therapy with the hsp60 peptide DiaPep277 in C-peptide positive type I diabetes patients // Diabetes Metab.Res.Rev. — 2007. — Vol. 23 (4). — P. 2668-75.
12. Kimura M., Shimada K., Kanai Y. Specificity of anti-nuclear antibodies induced in F1 mice undergoing the graft-vs-host reaction: isotypes and cross-reactivities // Clin. and Exp. Immunol. — 1987. — Vol. 69. — P. 385-393.
13. Lider O., Karin N., Shinitzky M., Cohen I.R. Therapeutic vaccination against adjuvant arthritis using autoimmune T cells treated with hydrostatic pressure // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1987. — Vol. 84. — P. 4577-4580.
14. Lohse A., Mor F., Karin N., Cohen I.R. Control of experimental autoimmune encephalomyelitis by T cells responding to activated T cells // Science. — 1989. — Vol. 244. — P. 820-822.
15. Lohse A., Spahn T.W., Wölfel T., Herkel J., Cohen I.R., Meyer zum Büschenfelde K.H. Induction of the anti-ergotypic response // International Immunology. — 1993. — Vol. 5 (5). — P. 533-539.
16. Mimran A., Mor F., Cohen I.R., Carmi P., Quintana F.J., Rotter V. DNA vaccination with CD 25 protects rats from adjuvant arthritis and induces an anti-ergotypic response // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 113. — P. 924-932.
17. Mimran A., Mor F., Quintana F.J., Cohen I.R. Anti-ergotypic T cells in naïve rats // Journal of Autoimmunity. — 2005. — Vol. 24. — P. 191-201.
18. Quintana F.J., Cohen I.R. Anti-ergotypic immunoregulation // Scandinavian Journal of Immunology. — 2006. — Vol. 64. — P. 205-210.
19. Raz I., Elias D., Avron A., Tamir M., Metzger M., Cohen I.R. Beta-cell function in new-onset type I diabetes by specific immunomodulation with heat shock protein peptide (DiaPep 277): a randomized, double-b phase II trial // LANCET. — 2002. — Vol. 360 (9331). — P. 488.
20. Via C.S., Shearer G.M. T-cell interactions in autoimmunity: insights from a murine model of graft-versus-host disease // Immunol. Today. — 1988. — Vol. 9. — P. 207-213.
21. Yoshikai Y., Miake S., Matsumoto T., Nomoto K., Takeya K. Effect of stimulation and blockade of mononuclear phagocyte system on the delayed footpad reaction to SRBC in mice // Immunology. — 1979. — Vol. 38 (3). — P. 577-583.

поступила в редакцию 04.08.2010
принята к печати 02.09.2010