

Т.В. Мартинова, І.М. Алексєєва

Функціональна активність перитонеальних макрофагів у мишей при імунному ушкодженні печінки клітинного та антитільного генезу

Сравнивали функциональную активность перитонеальных макрофагов (Мф) при Т-клеточно- и антитело- индуцированном гепатите у мышей линии СВА. Т-клеточный гепатит вызывали конканавалином А (КонА), антителоиндуцированный – ксеногенными противопеченочными антителами – γ -глобулиновой фракции антигепатоцитотоксической сыворотки (γ -АГЦС). Установлено, что однократное введение КонА или γ -АГЦС через 20 ч вызвало повреждение печени с цитолитическим синдромом. Функциональная активность Мф в этих условиях была разнонаправленной. Применение КонА приводило к снижению фагоцитоза частиц латекса и кислородзависимого метаболизма, а γ -АГЦС – к их увеличению. Ослабление активности Мф может быть одной из причин снижения элиминации погибших клеток, что приводит к поддержанию воспалительной реакции. В то же время выраженное усиление фагоцитарной активности Мф – один из путей увеличения эндогенных источников свободных радикалов, вызывающих альтерацию клеток и выступающих в роли медиаторов воспаления.

ВСТУП

Атоімунний гепатит – хронічне прогресуюче запалення печінки, характерною клінічною ознакою якого є гіпергамаглобулінемія та наявність у сироватці крові аутоантитіл. Для цього захворювання характерним є тісний зв'язок з антигенами головного комплексу гістосумісності, що беруть участь у імунорегулювальних процесах [7]. Зі схильністю до аутоімунного гепатиту асоційовані алелі HLA DR3 або DR4 [36]. Ключова роль у патогенезі захворювання належить дефекту імунорегуляції, що виявляється в втраті толерантності до власних антигенів. Сучасні повідомлення свідчать про роль інтерферону та вірусів, які ініціюють початок аутоімунного гепатиту [21, 27, 30, 34]. Відомо, що в імунному пошкодженні печінки можуть брати участь як гуморальні, так і клітинні механізми. Для дослідження патогенезу аутоімунних станів печінки використовують експериментальні

© Т.В. Мартинова, І.М. Алексєєва

моделі на тваринах. Завдяки своєму простоту та швидкому відтворюванню на мишах найчастіше використовують модель аутоімунного гепатиту клітинного генезу, який викликаний Т- клітинним мітогеном конканаваліном А (КонА) [24, 31]. Більш трудомістка та менше вивчена модель гепатиту антитільного генезу. Обидві моделі гепатиту на тваринах, як і саме захворювання у людини, мають в основі патогенезу наявність запального процесу. Запалення – основна захисна реакція природного імунітету як відповідь на впровадження інфекційного агента, надходження антигена або пошкодження клітин. Це один з найбільш важливих біологічних процесів і водночас найчастіша причина захворювань [9]. Макрофаги (Мф) є клітинами-ефекторами та модуляторами запального процесу з різними механізмами змін функціонального стану. Під впливом цитокинів, гормонів або факторів екзогенного походження Мф значно змінюють свій функціо-

нальний стан за допомогою преміювання, активації або деактивації. Однак нині ще нема достатньо чітких критеріїв стану активації та деактивації Мф [5]. Гетерогенність, складність і неясність механізмів трансформації Мф ускладнюють вияв взаємозв'язку їх стану з певними етапами та особливостями проходження запалення або проходженням конкретного патологічного процесу. Для утримання імунологічного балансу Мф адекватно модифікують свою секреторну активність, яка впливає на їх поглинальну здатність. Фагоцитоз є одним з фундаментальних біологічних і загальнопатологічних процесів, який потрібний для ефективного гомеостазу, регуляції запалення та елімінації патологічного чинника. Мф продукують прозапальні цитокіни, у тому числі фактор некрозу пухлин α , макрофагальний запальний білок-1 α , інтерлейкін-1, інтерлейкін-6 [24, 26, 35], які викликають апоптоз і некроз, зокрема гепатоцитів [32, 33]. Фагоцитоз апоптотично загиблих клітин запобігає поширенню аутоімунізації внаслідок елімінації видозмінених під час апоптозу власних антигенів. Розвиток аутоімуного процесу пов'язують також з недостатністю елімінації Т-лімфоцитів, що інфільтрують печінку [37]. На відміну від апоптотичних, некротичні клітини та їх вміст є потужним запальним та імуногенним стимулом. Період їх елімінації починається пізніше, ніж апоптотичних клітин. Відомо що експресія генів фагоцитозу у період елімінації некротичних клітин знижується, крім того їх розміри в декілька разів більші ніж навіть у нормальних клітин і це є уповільнюючими фагоцитоз факторами [17]. За даними літератури, поглинальна здатність фагоцитів може бути порушена при деяких аутоімуних та інфекційних захворюваннях [3, 20, 22, 28]. Стан Мф після розвитку процесу ураження печінки досліджений недостатньо.

Мета нашого дослідження – вивчення та порівняння змін фагоцитарної активності та киснезалежного метаболізму перитонеаль-

них Мф у мишей при ураженні печінки КонА та протипечінковими антитілами.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на мишах-самцях лінії СВА масою 18–24 г. При роботі з тваринами було дотримано всі необхідні Директиви Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986).

Моделювання імуного гепатиту. У дослідах використовували дві моделі імуного гепатиту – клітинного та антитільного генезу. Для моделювання гепатиту клітинного генезу мишам одноразово внутрішньовенно вводили КонА ("Sigma", США) 30 мг/кг розведеного в 500 мкл фізіологічного розчину [12, 28, 31]. Гепатит антитільного генезу викликали γ -глобуліновою антигепатотоксичною сироваткою (γ -АГЦС). Останню вводили одноразово внутрішньовенно у дозі 4,5 мг білка на 20 г маси тіла. Контрольним тваринам вводили фізіологічний розчин. Через 20 год після введення препаратів під легким ефірним наркозом мишей декапітували.

Одержання протипечінкових антитіл γ -АГЦС. АГЦС отримували за допомогою імунізації кролів водно-сольовим екстрактом печінки мишей лінії СВА [1]. Імунізацію кролів проводили чотириразово, з інтервалом через 2 доби на третю у зростаючих дозах: 12, 20, 24 та 28 мг білка/кг. Сироватку отримували на 7–8-му добу після останньої ін'єкції білка. За допомогою реакції зв'язування комплементу визначали титр антитіл у сироватці крові кролів, який становив 1: 640. γ -Глобулінову фракцію з АГЦС виділяли за загальнозживаним методом [8]. Одержана γ -АГЦС мала титр 1: 320.

Визначення фагоцитозу. Фагоцитоз за поглинанням часток латексу визначали за описаним методом [12]. Під світловим мікроскопом (збільшення об.100x ок.12,5) обчислювали 100 Мф. Розраховували фагоцитарний індекс (ФІ) – відсоток Мф, які поглинули частки латексу, від загаль-

ного числа Мф; фагоцитарне число (ФЧ) Райта – це середнє число часток латексу, поглинуте одним Мф.

Визначення киснезалежного метаболізму Мф за тестом з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест). Киснезалежний метаболізм Мф визначали у двох варіантах НСТ-тесту (спонтанному та індукованому форбол-міристатацетатом) за описаними методами [13, 14, 18]. Під світловим мікроскопом (збільшення об.100х ок.12,5) обчислювали 100 Мф, серед яких були клітини з фіолетовими масивними відкладеннями формазану (НСТ-позитивні клітини), підраховували їх відсоток. У зв'язку з труднощами визначення критеріїв масивності, розраховували додатковий показник – індекс активації (ІА, в умовних одиницях) [3].

Об'єктом дослідження були Мф перитонеального ексудату. Останній отримували за описаним методом [8]. Крім Мф (25–30 %), перитонеальний ексудат містив лімфоцити (69–74 %) та гранулоцити (1 %).

Статистичну обробку результатів проводили за методом різниць з використанням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основним патоморфологічним синдромом ураження печінки незалежно від етіології (вірусної, токсичної, аутоімунної) є цито-

літичний, який проявляється при біохімічних дослідках у підвищенні активності амінотрансфераз у сироватці крові [16]. Наші попередні дослідження [12] показали, що через 20 год після одноразового застосування Кона в сироватці крові дослідних мишей в 2,4 раза підвищувалася активність аланінамінотрансферази (АлАТ). Активність аспартатамінотрансферази підвищувалася меншою мірою. При використанні γ -АГЦС активність АлАТ теж зростала, але менше ніж при Кона [10]. Ознаки альтерації гепатоцитів при введенні Кона і γ -АГЦС були підтвердженими при дослідженні гістоструктури печінки [15].

Слід відмітити, що функціональна активність перитонеальних Мф через 20 год після застосування Кона або γ -АГЦС була різноспрямованою (рис. 1). У моделі гепатиту клітинного генезу – при дії Кона активність Мф за даними фагоцитозу латексних часток вірогідно знижувалася. Так, ФІ зменшився на 19 %, ФЧ – на 17 %. У сучасних повідомленнях [29] наводяться дані, які свідчать, що у перші години при дії Кона в умовах *in vitro* відбувається активація Мф. Отже, за нашими результатами через 20 год після застосування Кона в активності Мф відбулися зміни – вона стала послабленою. Такий результат може бути викликаний впливом мітогена безпосередньо на ці клітини. Про це

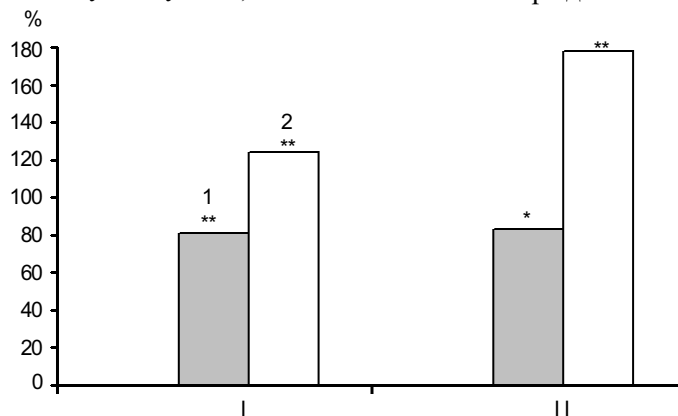


Рис. 1. Вплив конканаваліну А (1) та γ -глобулінової фракції антигепатоцитотоксичної сироватки (2) на фагоцитоз латексних часток макрофагами перитонеального ексудату мишей: I – фагоцитарний індекс; II – фагоцитарне число. * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$ відносно контролю (100 %)

свідчать дані, що в культурі лімфоцитів КонА знижує активність лізосомальних гідролаз, а використання його у великих дозах викликає загибель лімфоцитів [4]. Можливе також зниження активності Мф через порушення функціонального стану печінки. Нами раніше показано [1, 11], що при токсичному ураженні печінки може відбуватися пригнічення функціональної активності імунокомпетентних клітин у реакціях клітинного та гуморального імунітету і це пригнічення значною мірою опосередковано ураженням печінки. Наші результати про зниження фагоцитозу при КонА-індукованому гепатиті узгоджуються з даними інших авторів [3], які показали, що у потомства самиць щурів з аутоімунним пошкодженням печінки пригнічувалася поглинальна здатність Мф.

Фагоцитарна активність Мф в іншій моделі – гепатиту антитільного генезу (при введенні γ -АГЦС) навпаки, була підвищеною. Про це свідчать підвищення ФІ та ФЧ, на 24 і 78 % відповідно. Реакція Мф у таких умовах була цілком закономірною, оскільки відомо, що імуноглобуліни є міцними опсонінами, які посилюють процес фагоцитозу. Нині доведено, що Мф мають на своїй поверхні рецептори до Fc-фрагмента імуноглобулінів та комплементу

[17]. Отже, при різних механізмах імунного пошкодження печінки (гуморальному та клітинному) ми спостерігали протилежні зміни активності фагоцитозу Мф.

Фагоцитарна активність Мф та їх киснезалежний метаболізм тісно пов'язані. Метаболічні зміни, що відбуваються в клітинах під час фагоцитозу, отримали назву "респіраторного вибуху", тобто утворення активних форм кисню. Для оцінки цього "вибуху" використовують цитохімічний тест відновлення нітросинього тетразолію. В наших дослідженнях було встановлено односпрямовані зміни метаболізму Мф та активності фагоцитозу у двох моделях аутоімунного гепатиту. Так, КонА послаблював киснезалежний метаболізм Мф, а γ -АГЦС – підвищувала (рис. 2). В моделі гепатиту клітинного генезу з КонА у спонтанному варіанті НСТ-тесту, який відображає ступінь функціонального подразнення фагоцитів *in vivo*, відсоток позитивних клітин знизився на 26 %, при цьому ІА зменшився на 28 %. Водночас і в індукованому варіанті НСТ-тесту спостерігали подібне послаблення метаболізму. Обидва показники (відсоток позитивних клітин та ІА) вірогідно відображали цей процес: кількість позитивних клітин, що містять зерна формазану зменшувалася на 24 %, а

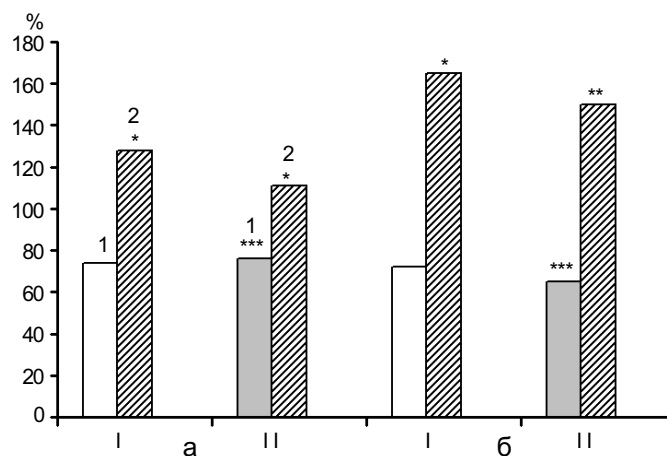


Рис. 2. Вплив конканаваліну А (1) та γ -глобулінової фракції антигепатотоксичної сироватки (2) на відновлення нітросинього тетразолію (НСТ) у перитонеальних макрофагах мишей: а – кількість НСТ – позитивних клітин; б – індекс активації; I, II – спонтанний і індукований варіант НСТ-тесту відповідно. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ відносно контролю (100 %)

ІА – на 35 %. Отже, вивчення фагоцитів при стимуляції їх внутрішньоклітинного метаболізму (в наших дослідах це варіант тесту з форболміристаноцетатом, який стимулює споживання кисню через гексозомонофосфатний шунт, відновлення НСТ, збільшення продукування H_2O_2) дає змогу оцінювати потенціальний ресурс і дефекти системи фагоцитозу. Незначна різниця, яка виявилася в зміні показників спонтанного та індукованого варіантів НСТ-тесту у Мф при дії КонА говорить про виснаження функціонального ресурсу цих клітин.

Одержані результати свідчать про те, що гепатит у мишей, викликаний введенням Т-клітинного мітогену КонА, супроводжується послабленням функціональної активності перитонеальних Мф за даними фагоцитарної активності та киснезалежного метаболізму. Послаблення функції Мф може бути причиною зниження елімінації загиблих клітин при імунному гепатиті, що підтримує запальну реакцію та сприяє розвитку аутоімунного процесу.

При пошкодженні печінки мишей анти-тільного генезу – при дії γ -АГЦС киснезалежний метаболізм Мф був збільшеним (див. рис. 2). Обидва показники – відсоток позитивних клітин та ІА підвищувались як у спонтанному, так і в індукованому варіанті НСТ-тесту. Так, кількість позитивних клітин збільшилася на 28 % та ІА – на 65 % у спонтанному тесті. В індукованому – ті самі показники перевищували контрольні значення на 11 та 50 % відповідно. Отже, підвищення фагоцитозу супроводжувалося збільшенням киснезалежного метаболізму – утворенням активних форм кисню. Останні, як відомо, відіграють важливу роль у реалізації мікробіцидного та цитотоксичного потенціалу Мф [9]. При активації НАДФ-оксидазної системи Мф кисень окиснюється до супероксидного радикала. Останній під впливом ферменту утворює перекис водню (H_2O_2). Накопичення H_2O_2 становить значну небезпеку для клітин.

При її відновленні утворюється високореакційний гідроксильний радикал, токсична дія якого відома. Завдяки такій каскадності процесу утворення вільних радикалів, вони, незважаючи на невеликий радіус дії та короткий час існування, можуть викликати ушкодження будь-яких клітинних компонентів, у тому числі й ДНК. Крім вищезгаданих ендогенних активних форм кисню, при респіраторному вибуху утворюються такі високоагресивні з'єднання, як синглетний кисень, пероксинітрит. У місцях запалення під час фагоцитозу проходять також реакції, що призводять до утворення реактивних з'єднань хлору. Всі ці з'єднання є ендогенними окиснювачами, які ушкоджують ДНК [6]. Відносно запалення відомо, що під впливом активних форм кисню порушується структура клітинних білків, внаслідок чого вони можуть стати аутоантигенами [19]. Таким чином, виражене посилення фагоцитарної активності Мф – один із шляхів збільшення ендогенних джерел вільних радикалів, що викликають альтерацію клітин і, можливо, відіграють роль медіаторів запалення.

Виявлені зміни у функціональній активності Мф – як її послаблення (при дії КонА), так і підвищення (при дії протипечінкових антитіл) – можуть призводити до прогресування та хронізації запального процесу при імунному пошкодженні печінки різного генезу.

T.V. Martynova, I.N. Alexeyeva

THE COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF FUNCTIONAL ACTIVITY PERITONAL MACROPHAGES AT IMMUNE DAMAGE OF A LIVER OF CELLULAR AND ANTIBODY GENESIS IN MICE

The aim of present work was to compare the functional activity of peritoneal macrophages (Mf) at T-cellular and antibody induced hepatitis in mice of CBA line. T-cellular hepatitis was caused by concanavalin A (ConA), antibody-induced hepatitis was caused by administration of xenogenic anti-liver antibodies: gamma-globulin fractions of antihepatocytotoxic serum (γ -AHCS). It was found that single injection of ConA or

γ -AHCS caused damage of liver with cytolytic syndrome through 20 hours. Functional activity of Mf in these conditions was significantly different. Application of ConA resulted in the decrease in phagocytosis of latex particles and oxygen-dependent metabolism; application of γ -AHCS - to increase of these processes. Weakening of Mf activity may be one of the reasons for the decrease of dead cell eliminations that results in the maintenance of inflammatory reaction. At the same time significant amplification of phagocytic Mf activity may be one of the pathways of free radical endogenic sources increase that causes cell alteration and plays its role as mediators at inflammation.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy Sciences of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Алексеева И.Н., Брызгина Т.М., Павлович С.И., Ильчевич Н.В. Печень и иммунологическая реактивность – К.: Наук. думка, 1991. – 168 с.
- Алексеева І.М., Бризгіна Т.М., Алексюк Л.І. та ін. Роль оксиду азоту в розвитку гуморальної імунної відповіді у мишей // *Фізіол. журн.* – 2005. – **51**, № 4. – С.13-19.
- Брюхин Г.В. Грачев Ф.Ю. Интенсивность Fc-зависимого фагоцитоза перитонеальных макрофагов и моноцитов периферической крови у потомства самок крыс с хроническим поражением печени // *Там само.* – 1991. – **37**, № 6. – С.91–95.
- Дрожеников В.А., Ляшенко В.А., Сургай В.В. и др. Динамика активности лизосомальных гидролаз лимфоцитов мыши при действии конканавалина А // *Иммунология.* – 1984. – № 4. – С.19–22.
- Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Шкурупий В.А. Механизмы активации макрофагов // *Успехи соврем. биологии.* – 2007. – **127**, №3. – С.243–256.
- Зиновьева В.Н., Островский О.В. Свободно-радикальное окисление ДНК и его биомаркер окисленный гуанозин (8-oxod G) // *Вопросы мед. химии.* – 2002. – **48**, № 5. – С.419–431.
- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. – М.: М.-Вести, 2001. – 98 с.
- Иммунологические методы /Под ред. Г.Фримеля. – М.: Медицина, 1987, 472 с.
- Кулинский В.И. Биохимические аспекты воспаления // *Биохимия.* – 2007. – **72**, № 6. – С.733-746.
- Макогон Н.В., Павлович С.І., Бризгіна Т.М. та ін. Проліферація та загибель мононуклеарних клітин печінки мишей за умов її імунного ураження, викликаного введенням конканаваліну А або протипечінкових антитіл // *Фізіол. журн.* – 2008. – **54**, № 6. – С.49–57.
- Мартинова Т.В. Зміни функціональної активності Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій (хелперів і супресорів) в імунній відповіді на еритроцити барана в умовах пошкодження печінки чотири хлористим вуглецем. Автореф. дис. ... канд. біол.наук. – Київ, 1996. – 23 с.
- Мартинова Т.В., Алексюк Л.І. Функціональна активність перитонеальних макрофагів при ураженні печінки мишей конканаваліном А // *Фізіол. журн.* – 2007. – **53**, № 5. – С.47–52.
- Маянский А.Н., Виксман М.Е., Котельников П.Н., Молчанова И.В. Характеристика функциональной активности нейтрофилов крови человека с помощью реакции восстановления нитросинего тетразола // *Журн. микробиологии.* – 1977. – №6. – С.108–111.
- Новиков Д.К., Новикова В.И. Клеточные методы иммунодиагностики. - Минск: Беларусь, 1979. – 223 с.
- Павлович С.І. Гістоструктурні зміни та регенераторні процеси у печінці за умов експериментального автоімунного гепатиту // *Здобутки клін. і експерим. медицини.* – 2007. – №2. – С.118–120.
- Подопригорова В.Г., Цыганкова Г.М., Фаращук Н.Ф. Особенности цитолитического синдрома у больных хроническими диффузными заболеваниями печени в зависимости от тяжести патологического процесса // *Клин. лаб. диагностика.* – 2006. – №1. – С.15–17.
- Проскурязков С.Я., Габай В.Л., Конопляников А.Г. и др. Иммунология апоптоза и некроза // *Биохимия.* – 2005. – **70**, № 12. – С.1593–1605.
- Шубич М.Г., Медникова В.Г. NST-тест у детей в норме и при гнойно-бактериальных инфекциях // *Лаб. дело.* – 1978. – №9. – С.515–518.
- Dean R.T., Fu S., Stocker R., Davies M.J. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation // *Biochem J.* – 1997. – **324** (Pt 1). – P.1–18.
- Jirillo E., Caccavo D., Magrone T. et al. The role of the liver in the response to LPS: experimental and clinical findings // *J. Endotoxin Res.* – 2002, **8**(5). – P.319–327.
- Kontorinis N., Agarwal K., Elhajj N. et al. Pegylated interferon-induced immune-mediated hepatitis post-liver transplantation // *Liver Transpl.* – 2006. – **12**(5). – P.827–830.
- Lich R., Dieker J.W., Jacobs C.W. et al. Decreased phagocytosis of apoptosis cell in diseased SLE mice // *J. Autoimmun.* – 2004. – **22**(2). – P. 139–145.
- Mivagi T., Takehara T., Tatsumi T. et al. Concanavalin a injection activates intrahepatic innate immune cells to provoke an antitumor effect in murine liver // *Hepatology.* – 2004, **40**(5). – P.1190–1196.
- Mizuhara H., O'Neill E., Seki N. et al. Tcell activation-associated hepatic injury: mediation by tumor necrosis factors and protection by interleukin 6 // *J. Exp.Med.* – 1994. – **179**(5). – P.1592–1537.
- Okamoto S., Yokohama S., Yoneda M. et al. Macrophage inflammatory protein-1 alpha plays a crucial role in concanavalin A-induced liver injury through induction of proinflammatory cytokines in mice // *Hepatology. Res.* – 2005. – **32**(1). – P. 38–45.
- Okamoto T., Nakano Y., Asakura W. et al. Expression of cytokine mRNA in extrahepatic organs in a mouse concanavaline A – hepatitis model // *Jpn. J. Pharmacol.* – 1998. – **77**(3). – P. 219–225.
- Prandota J. Possible pathomechanism of autoimmune

- hepatitis // Amer. J. Therap. – 2003. – 10(1). – P.51–57.
28. Salmon J.E., Kimberly R.P., Gibofsky A., Fotino M. Altered phagocytosis by monocytes from HLA-DR2 and DR3-positive healthy adults is Fc gamma receptor specific // J. Immunol. – 1986. – **136**(10). – P.3625–3630.
29. Sodhi A., Keshewani V. Signaling molecules involved in production and regulation of IL01 beta by murine peritoneal macrophages in vitro on treatment with concanavalin A // Int. Immunopharmacol. – 2007. – 7(11). – P.1403–1413.
30. Tanaka H, Tujioka H, Ueda H. et al. Autoimmune hepatitis triggered by acute hepatitis A // World J. Gastroenterol. – 2005. – **11**(38). – P.6069–6071.
31. Tieges G., Hentschel J., Wendel A. A T cell-dependent experimental liver injury in mice inducible by concanavalin A // J. Clin. Invest. – 1992. – 90(1). – P.196–203.
32. Tieges G. Experimental hepatitis and role of cytokines // Acta Gastroenterol. Belg. – 1997. – **60**(2). – P.176–179.
33. Trautwein C., Rakermann T., Malek N.P. et al. Concanavalin A-induced liver injury triggers hepatocyte proliferation // J. Clin. Invest. – 1998. – **101**(9). – P.1960–1969.
34. Vento S., Garofano T., Diperrì G. et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals // Lancet. – 1991. – **337**. – P.1183–1187.
35. Wolf D., Hallmann R., Sass G. et al. TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in the liver is under the control of TNFR1-relevance for concanavaline A-induced hepatitis // J. Immunol. – 2001. – **166**(2). – P.1300–1307.
36. Zachou K, Rigopoulou E, Dalekos G.N. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease // J. Autoimmune Dis. – 2004. – **1**(1):2. – P.1–17.
37. Zhan H.G., Mountz J.D., Fleck M. et al. Specific deletion of autoreactive T cells by adenovirus transfected, Fas ligand producing antigen presenting cells // Immunol. Res. – 2002. – **26**(1–3). – P.235–246.

Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ
E-mail: tas@biph.kiev.ua

Матеріал надійшов до редакції 02.02.2008