



№ 3–1(14), 2006 г.

ВЕСТНИК УРАЛЬСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИЧЕСКОЙ НАУКИ

Главный редактор:

В.А. Черешнев, академик РАН и РАМН (г. Екатеринбург)

Заместители главного редактора:

В.Г. Климин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург), М.С. Скляр, к.м.н. (г. Екатеринбург)

Ответственный секретарь:

С.Л. Леонтьев, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург)

Редакционная коллегия

Н.А. Агаджанян, академик РАМН (г. Москва), Ф.И. Бадаев, д.м.н. (г. Екатеринбург),
А.Б. Блохин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург), В.Н. Большаков, академик РАН
(г. Екатеринбург), О.В. Бухарин, член-корреспондент РАН, академик РАМН (г. Оренбург),
Е.Д. Гольдберг, академик РАМН (г. Томск), В.Н. Журавлев, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург),
Н.В. Зайцева, член-корреспондент РАМН (г. Пермь), Ю.М. Захаров, академик РАМН
(г. Челябинск), О.П. Ковтун, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург), Б.И. Никонов, д.м.н., профессор
(г. Екатеринбург), М.И. Прудков, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург), К.В. Судаков, академик РАМН
(г. Москва), Р.М. Хайтов, академик РАМН (г. Москва), Б.И. Чарный
(г. Екатеринбург), М.В. Черешнева, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург), В.А. Черкасов, д.м.н., профес-
сор (г. Пермь), В.И. Шевцов, член-корреспондент РАМН (г. Курган), В.И. Шилко, д.м.н., профессор
(г. Екатеринбург), Б.Г. Юшков, д.м.н., профессор
(г. Екатеринбург), А.П. Ястребов, член-корреспондент РАМН (г. Екатеринбург)

Редакционный совет

Я.Б. Бейкин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург), А.А. Белкин, д.м.н., профессор
(г. Екатеринбург), С.А. Берзин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург), Н.П. Глинских, д.м.н., профессор
(г. Екатеринбург), А.М. Дыгай, академик РАМН (г. Томск), В.А. Журавлев, член-корреспондент
РАМН (г. Киров), Ф.Х. Камилов, д.м.н., профессор (г. Уфа), Б.А. Кацнельсон, д.м.н., профессор
(г. Екатеринбург), Л.А. Ковальчук, д.б.н. (г. Екатеринбург), С.А. Коротких, д.м.н., профессор
(г. Екатеринбург), А.И. Кузьмин, к.м.н., доцент (г. Екатеринбург), С.В. Кузьмин, д.м.н.
(г. Екатеринбург), Л.П. Ларионов, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург), Н.В. Литусов, д.м.н.,
профессор (г. Екатеринбург), И.Г. Портнов, к.м.н. (г. Екатеринбург), Г.И. Ронь, д.м.н., профессор
(г. Екатеринбург), Н.С. Стрелков, д.м.н., профессор (г. Ижевск), Ю.Г. Суховой, д.м.н. (г. Тюмень)

**Всероссийская конференция молодых ученых,
посвященная памяти профессора Н.Н. Кеворкова
“Иммунитет и аллергия: от эксперимента к клинике”
Пермь, 4—7 декабря 2006 года**

Организаторы конференции:

Российский фонд фундаментальных исследований,
Российское научное общество иммунологов,
Уральское научное общество иммунологов, аллергологов и иммунореабилитологов,
Пермский научный центр УрО РАН,
Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН,
Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,
Министерство промышленности и природных ресурсов Пермского края
Пермская государственная медицинская академия
Пермский государственный медицинский институт
Кировская государственная медицинская академия

Организационный комитет:

Черешнев Валерий Александрович — председатель оргкомитета, Председатель УрО РАН.
Бахметьев Борис Аркадьевич — заместитель председателя оргкомитета, заведующий лабораторией экологической иммунологии ИЭГМ УрО РАН

Члены оргкомитета:

Гейн Сергей Владимирович — старший научный сотрудник аналитической лаборатории ИЭГМ УрО РАН, председатель совета молодых ученых
Демаков Виталий Алексеевич — директор ИЭГМ УрО РАН
Ившина Ирина Борисовна — заведующий лабораторией алканотрофных микроорганизмов ИЭГМ УрО РАН
Куклина Елена Михайловна — ведущий научный сотрудник лаборатории экологической генетики микроорганизмов ИЭГМ УрО РАН
Литвиненко Николай Иванович — декан биологического факультета Пермского государственного университета
Раев Михаил Борисович — старший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии ИЭГМ УрО РАН
Ронзин Андрей Владимирович — начальник Департамента здравоохранения г. Перми
Четвертных Виктор Алексеевич — проректор Пермской государственной медицинской академии
Шилов Юрий Иванович — ведущий научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии ИЭГМ УрО РАН
Ширшев Сергей Викторович — заведующий лабораторией экологической генетики микроорганизмов ИЭГМ УрО РАН
Шмагель Константин Владимирович — заместитель директора ИЭГМ УрО РАН по научной работе
Юшков Владимир Викторович — проректор Пермской государственной фармацевтической академии

Редакционная коллегия выпуска:

Черешнев В.А. (отв. редактор)
Бахметьев Б.А. (зам. редактора)
Ширшев С.В., Куклина Е.М., Гейн С.В., Шилов Ю.И., Каменских Т.Н., Шилов С.Ю., Горбунова О.Л.

Конференция проведена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ № 06—04—58121-г).

Адрес редакции:

620075, г. Екатеринбург, ул. К. Либкнехта, 8-Б
тел./факс (343) 3712769
Эл. почта: isl@utrade.ur.ru

Свидетельство о регистрации ПИ № 77—15434 от 19 мая 2003 г.

Сдано в набор 02.11.06. Подписано в печать 24.11.06. Формат 60×84 1/8.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 41,25. Уч.-изд. л. 38,20. Тираж 500. Заказ 235.

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Типография «Уральский центр академического обслуживания»
620219, Екатеринбург, ул. Первомайская, 91

Таблица

Сравнительная характеристика иммунологических показателей периферической крови и слизи цервикального канала при физиологическом течении беременности и с УГИ

№	Показатели	Контрольная группа $\bar{X} \pm \delta$	Группы беременных женщин с маркерами УГИ		
			вирусной этиологии, $\bar{X} \pm \delta$	смешанной этиологии, $\bar{X} \pm \delta$	бактериальной этиологии, $\bar{X} \pm \delta$
1	IL-1 α	8,00 $\pm$ 9,27	23,70 $\pm$ 15,26*	31,64 $\pm$ 19,83*	16,68 $\pm$ 11,89**
2	TNF α	10,44 $\pm$ 11,24	27,60 $\pm$ 15,54*	25,60 $\pm$ 12,70*	14,60 $\pm$ 8,49
3	IL-4	10,44 $\pm$ 10,43	20,60 $\pm$ 11,13**	18,16 $\pm$ 7,55**	10,32 $\pm$ 7,03
4	IL-6	12,72 $\pm$ 10,68	10,45 $\pm$ 7,67	15,16 $\pm$ 8,05	9,36 $\pm$ 6,67
5	IL-8	9,64 $\pm$ 8,18	19,30 $\pm$ 14,90**	12,80 $\pm$ 15,55	15,36 $\pm$ 8,63**
6	IL-10	12,00 $\pm$ 10,46	9,35 $\pm$ 6,04	7,64 $\pm$ 6,24	5,80 $\pm$ 4,47**
7	НП, сыворотка крови	3,48 $\pm$ 3,84	25,75 $\pm$ 17,64*	21,32 $\pm$ 15,32*	14,80 $\pm$ 8,65*
8	НП, цервикальный канал	1,60 $\pm$ 2,25	6,10 $\pm$ 3,97*	3,28 $\pm$ 2,35**	2,72 $\pm$ 1,65**

Примечание: * — $p < 0,001$; ** — $p \leq 0,05$.

Таким образом, проведенные исследования подтверждают возможность использования иммунологических показателей беременных женщин в прогнозировании внутриутробных инфекций плода, что позволит снизить перинатальную заболеваемость и смертность за счет своевременного формирования групп риска и выбора лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин В.А., Хасанова Г.В. Внутриутробная инфекция. (Клиника, диагностика и профилактика). — М., 1999. — 88 с.
2. Барашнев Ю.И., Бахарева В.А., Фанченко Н.Д. и др. Профилактика и пренатальная диагностика врожденной патологии плода и новорожденного: Пособие для врачей. — М., 2003. — 48 с.
3. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 20—35.
4. Кан Н.Е., Орджоникидзе Н.В. и др. // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 6. — С. 3—5.
5. Козлова С.Н., Колесникова Т.Н., Агафонова С.Б. и др. // Мед. Иммунология. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 251—252.
6. Макаров О.В., Бахарева И.В., Таранец А.Н. и др. // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 1. — С. 10—13.
7. Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 16—22.
8. Фризе К., Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных. М., Медицина., 2003. — 424 с.
9. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Орлова О.В. Неоптерин: монография. — М., 2003. — 64 с.
10. Oppenheim J., Feldman M. (Eds.). Cytokine Reference. — Academic Press, London, 2000. — 2015 pp.

THE ROLE OF IMMUNOLOGICAL FACTORS IN THE DIAGNOSTICS AND PREDICTION OF INTAUTERINE INFECTION OF A FETUS

L.D. Andosova, N.U. Katkova, O.V. Mihaleva, V.A. Demina

Under the comparative analysis of pregnant female parameters of immune inspection with markers of UGI and with calculation of etiological factor, one-way directed alterations in cytokine status and PI parameters were established. Under this, the level of PI in all groups examined with UGI was sufficiently higher than the content of cytokines. The level of PI intents in blood and SCC was the highest and was marked in pregnant females with UGI of viral etiology. The change in the PI level under infections, which were caused by various viruses, had the similar character. The study of cytokine levels and PI in samples of peripheral blood and SCC allows receiving the information on the functional activity of different types of immune and competent cells, the manifestation of inflammation process, its transfer to systemic level and the prognosis of evolution of the infection.

Л.В. Бедулева, И.В. Меньшиков

ИДИОТИП-АНТИИДИОТИПИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КАК МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ КОЛЛАГЕН-ИНДУЦИРОВАННОГО АРТРИТА У КРЫС

Удмуртский государственный университет, г. Ижевск

Механизмы потери естественной толерантности и развития аутоиммунных заболеваний остаются в настоящее время неясными. В качестве одного из гипотетических механизмов индукции аутоиммунных заболеваний рассматривается мимикрия между чужими антигенами и аутоантигенами, в результате которой иммунный ответ на чужое также направлен и на собственные антигены [4, 7]. Ярким примером аутоиммунного заболевания, возникающего по причине мимикрии, считается артрит у экспериментальных животных, индуцируемый введением гетерологичного коллагена, так называемый коллаген-индуцированный артрит (КИА) [5]. Ранее проведенные нами исследования на модели аутоиммунной гемоли-

тической анемии (АГА) у мышей показали, что механизм индукции аутоиммунной реакции опосредован не иммунным перекрестом, а идиотип-антиидиотипическими взаимодействиями между аутореактивным клоном и клоном на чужеродный антиген [2]. Есть данные, что, обнаруживаемые при КИА антитела к коллагену II типа и ревматоидный фактор (РФ) составляют комплементарную пару идиотип-антиидиотип [3, 6]. Эти данные дают основание предполагать, что идиотип-антиидиотипические взаимодействия лежат в основе развития аутоиммунной реакции при КИА. Роль идиотип-антиидиотипических взаимодействий в патогенезе КИА может быть выяснена при исследовании динамики образования этих антител.

Материалы и методы

Белых нелинейных крыс ($n = 10$) массой 170—190 г. иммунизировали нативным бычьим коллагеном (БК) типа II (Sigma) в дозе 400 мкг с НАФ, внутривенно, в спину, один раз. Кровь забирали раз в неделю кардиальной пункцией. Антитела к БК и аутоантитела к коллагену крыс (КК) определяли в ИФА. Коллаген крыс типа II получали методом уксусной экстракции с пепсином из хрящей суставов крыс [8]. РФ определяли в реакции агглютинации танализованных эритроцитов, нагруженных IgG крысы (Sigma) [1].

Результаты и обсуждение

Однократное введение БК вызвало артрит у 2 из 10 иммунизированных животных. Клинические проявления артрита появились впервые на 21 день после начала иммунизации в виде острого воспаления одной задней лапы. Внешний вид пораженной конечности соответствовал клинической картине при ревматоидном артрите — краснота, сильная опухоль, значительное увеличение в размерах, ограничение подвижности. На 28 день отмечено вовлечение в патологический процесс суставов передних лап. На 35 день — увеличение опухоли суставов передних лап. На 42 — уменьшение опухоли всех пораженных лап. На 49 день остались утолщения в пораженных суставах. На 56 — воспалились мелкие суставы передних

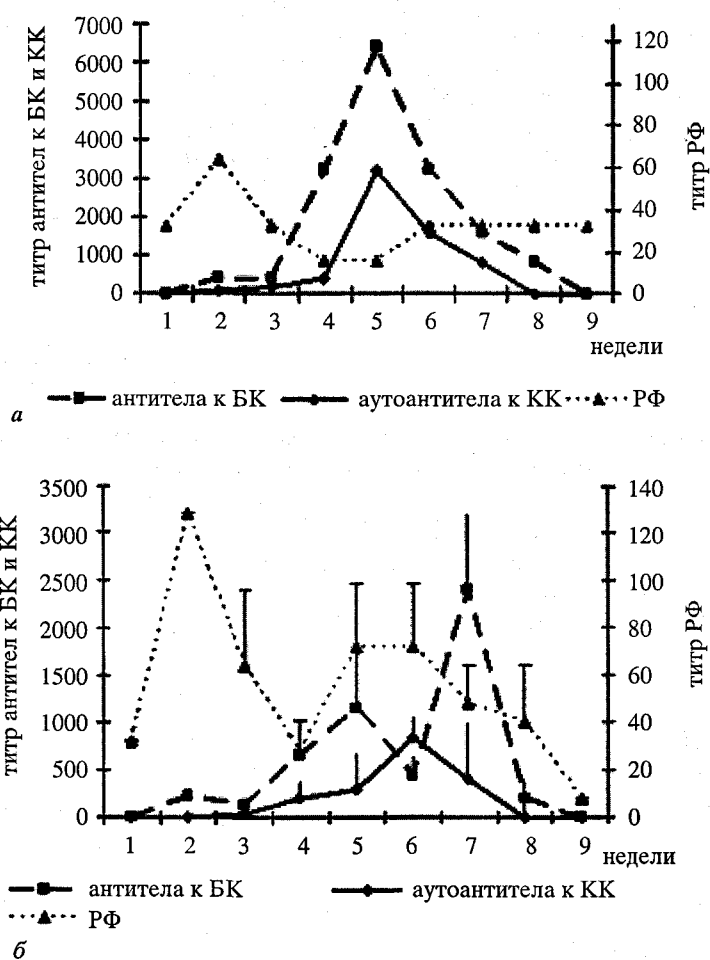


Рис. 1. Динамика образования антител к КК, БК, РФ у крыс с признаками полиартрита (а) и без признаков артрита (б). День введения антигена — 0

и одной задней лапы. Максимальные проявления наблюдались с 21 по 35 день. Проявления артрита прошли через 9 недель, за исключением утолщений крупных суставов лап. Наблюдаемая клиническая картина, время появления симптомов и длительность течения согласуются с данными литературы [8].

У всех животных, как с признаками артрита, так и без них обнаружены антитела к БК, аутоантитела к КК, РФ. Уровень антител на БК и КК у крыс с признаками артрита был значительно выше, чем у иммунизированных животных без клинических проявлений. Динамика образования антител к КК, БК, РФ у 1 одного животного с признаками артрита представлена на рис. 1а, у животных без признаков артрита — на рис. 1б.

Анализ динамики иммунного ответа при КИА позволяет выделить 3 периода, которые отличаются по характеру и направленности изменений: 1) преартритный, 2) критический, 3) затухания аутоиммунной реакции у неартритных животных или развернутой клинической картины у артритных, за которой далее следует стадия ремиссии.

Преартритный период длится 3 недели после введения антигена и протекает сходно у всех животных, как с признаками артрита, так и без них. Он характеризуется тем, что появляются антитела к БК и аутоантитела на КК, но остаются на низком уровне, а на БК даже снижаются с 14 до 21 день после введения антигена (рис. 1) и только с 21 дня начинается рост антител на коллагены. Как правило, при типичной реакции иммунной системы на чужое максимум продуктов иммунного ответа наблюдается на 7—14 день. Иммунный ответ к коллагену относится к таким реакциям иммунной системы, которые имеют длительное развитие с выраженным латентным периодом. Поэтому преартритный период в отношении антител на коллагены еще можно назвать “латентным”. В преартритный период у всех животных резко возрастает уровень РФ с максимумом на 14 день после введения антигена (рис. 1).

Критический период — 21—28 день после введения антигена. Именно на 21 день впервые появляются клинические признаки артрита у чувствительных животных. Период характеризуется резким снижением уровня РФ и началом спонтанного прогрессивного роста аутоантител к коллагену и антител на БК у всех животных без дополнительной антигенной стимуляции (рис. 1).

Далее динамика развивается различным образом у артритных и неартритных животных. У артритных животных начинается стадия развернутых клинических проявлений. Особое внимание следует обратить на динамику РФ. РФ в период развернутой картины остается на низком уровне или продолжает снижаться. При этом прогрессивно увеличивается титр аутоантител к коллагену и антител на БК. Титр антител на БК и КК изменяется синхронно и максимумы образования антител на БК и КК совпадают во времени и отмечены на 35 день. Сопоставление динамики иммунного ответа к коллагену и клинической картины указывает на то, что ее развитие коррелирует с динамикой антител к коллагенам. Чем выше их уровень, тем клинические проявления более выражены. Далее иммунный ответ к гетерологичному и к собственному коллагену также синхронно затухает. При затухании ответа на коллаген и уменьшении клинических проявлений РФ поддерживается на некотором уровне, более высоком, по отношению к исходному (рис. 1). У животных без признаков артрита в 3-й период вновь резко возрастает РФ, что сопровождается снижением уровня антител к КК и БК. Антитела к БК могут вновь спонтанно повышаться по мере снижения РФ, но его новая волна сопровождается снижением иммунного ответа на коллаген.

При анализе полученной динамики КИА обращает на себя внимание факт, что у незаболевших животных изменение титра аутоантител к коллагену и антител на БК носит асинхронный самостоятельный характер. Данный факт свидетельствует в пользу того, что антитела на БК и аутоантитела на КК являются продуктами разных клонов лимфоцитов, а не одними и теми же антителами к чужому коллагену, перекрестно реагирующими со своим, не смотря на то, что совпадение максимумов антител на КК и БК в случае развития артрита (рис. 1а) на первый взгляд может подтверждать идею иммунного перекреста. Также следует обратить внимание на фазы спонтанного, без дополнительной антигенной стимуляции, роста антител к БК и аутоантител к КК. Такая динамика может быть порождена только идиотип-антиидиотипическими взаимодействиями лимфоцитов на БК, КК и связанными с ними в иммунной сети лимфоцитами.

Появление в преартритный период РФ, как известно, связанного в идиотип-антиидиотипических отношениях с антителами к коллагену II типа является доказательством того, что аутоиммунная реакция к коллагену развивается через идиотип-антиидиотипические взаимодействия. Анализ динамики РФ показывает, что максимальный уровень РФ предшествует максимуму антител на БК и КК и наблюдается в “латентный период” образования антител к коллагену. Кроме того, у животных с артритом минимальное содержание РФ соответствует фазе прогрессивного роста антиколлагеновых антител и максимуму клинических проявлений артрита (рис. 1). Реципрокный характер динамики РФ и антител к коллагенам, а также высокий уровень РФ у животных с аутоиммунной реакцией на коллаген, но без признаков артрита, указывает на то, что РФ при артрите выступает как фактор регуляции иммунного ответа на коллаген. Полученные данные не поддерживают гипотезу о эффекторной роли РФ при артрите, усиливающей клинические проявления. Связанность РФ с антителами к коллагену как идиотип-антиидиотип указывает на то, что регуляторная роль РФ реализуется через идиотип-антиидиотипические взаимодействия.

На рис. 1 показано, что при индукции коллагенового артрита у крыс в ответ на введение антигена сначала отвечает аутоклон (РФ), являющийся антиидиотипическим по отношению к лимфоцитам, распознающим индуктор — БК. Факт раннего появления аутоантител, опережающего ответ на иницирующий антиген, обнаружен нами ранее на модели АГА [2]. Раннее появление аутоантител, опережающее антитела на введенный антиген, может являться проявлением предсуществующей асимметрии в идиотип-антиидиотипических взаимодействиях между аутореактивным клоном и клоном на чужое. В результате того, что аутореактивные клоны постоянно испытывают активирующий сигнал со стороны присутствующего в организме аутоантигена, они как бы сенсибилизированы к нему, в отличие от связанных с ними антиидиотипических лимфоцитов, не испытывающих постоянной нагрузки со стороны внешнего антигена, возникает асимметрия в функциональной активности лимфоцитов, составляющих пару идиотип-антиидиотип. При введении чужеродного антигена ответ лимфоцитов на чужое, как известно, требует времени. Кроме того, можно предположить, что при активации антиидиотипических лимфоцитов чужеродным антигеном их негативная регуляторная активность в отношении аутореактивного клона ослабляется. Поэтому постоянно активный аутореактивный клон отвечает раньше контролирующих его антиидиотипических лимфоцитов при их стимуляции антигеном. Такой асимметрии может не быть, если оба участника идиотип-антиидиотипических взаимодействий — лимфоциты на чужое. В таком случае ответ антиидиотипических лимфоцитов будет следовать за ответом идиотипических при стимуляции последних антигеном, и выступать фактором ограничения иммунного ответа на антиген.

На основании полученной динамики образования антител можно сформулировать гипотезу патогенеза КИА у крыс. Участниками КИА являются не менее трех клонов лимфоцитов, связанных в идиотип-антиидиотипической сети, и участвующих в эффекторной и регуляторной реакциях. Клон на иницирующий антиген (БК) связан с аутоклоном, продуцирующим РФ, как идиотип-антиидиотип. В свою очередь РФ как идиотип-антиидиотип связан со следующим аутоклоном — на КК (антиантиидиотипический по отношению к лимфоцитам против БК). Введение БК вызывает сначала продукцию РФ. РФ сам не отвечает за клиническую картину, а осуществляет контроль другого аутореактивного лимфоцита — лимфоцита к собственному коллагену II типа. По мере снижения уровня РФ растет активность связанных с ним идиотипических лимфоцитов — к БК и антиантиидиотипических — к КК. Эффекторная роль антител к коллагену в развитии клинической картины РА хорошо известна. Таким образом, индукция аутоиммунной реакции к коллагену II типа опосредована идиотип-антиидиотипическими взаимодействиями лимфоцитов. РФ при артрите является фактором регуляции аутоиммунного ответа к коллагену II типа через идиотип-антиидиотипические взаимодействия.

Работа поддержана грантом № 2.1.1.4393 аналитической ведомственной целевой программы “Развитие научного потенциала высшей школы (2006—2008)”

ЛИТЕРАТУРА

1. Иммунологические методы. Под ред. Фримеля Г. / М. — 1987. — С. 214—215.
2. Меньшиков И.В., Бедулева Л.В., Иванов В.В. Идиотип-антиидиотипические взаимодействия как механизм индукции и развития аутоиммунных реакций. Экспериментальные исследования на модели аутоиммунной гемолитической анемии у мышей // Иммунология. — 2006. — № 2. — С. 73—76.
3. Holmdahl R., Nordling C., Rubin K. Generation of monoclonal rheumatoid factors after immunization with collagen II-anti-collagen II immune complexes. An anti-idiotypic antibody to anti-collagen II is also a rheumatoid factor // Scand J. Immunol. — 1986. — V. 24. — P. 197—203.
4. Levin M.C., Lee S.M., Kalume F., Morcos Y. Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease // Nat. Med. — 2002. — V. 8. — P. 455—457.
5. Nandakumar K.S., Backlund J., Vestberg M. Collagen type II (CII)-specific antibodies induce arthritis in the absence of T or B cells but the arthritis progression is enhanced by CII-reactive T cells // Arthritis Res. Ther. — 2004. — V. 6. — P. 544—550.
6. Nordling C., Holmdahl R., Klareskog L. A monoclonal anti-idiotypic antibody with rheumatoid factor activity defines a cross-reactive idiotope on murine anticollagen antibodies // J. Immunol. — 1991. — V. 146. — P. 4258—4263.
7. Olson J.K., Ercolini A.M., Miller S.F. A virus-induced molecular mimicry model of multiple sclerosis // Curr. Top Microbiol. Immunol. — 2005. — V. 296. — P. 39—53.
8. Trentham D., Towns A., Kang A. Autoimmunity to type II collagen: an experimental model of arthritis // J. Exp. Med. — 1977. — V. 146. — P. 857—868.

THE IDIOTYPIC NETWORK IN COLLAGEN-INDUCED ARTHRITIS

L.V. Beduleva, I.V. Menshikov

Time course of antibodies against bovine type II collagen, autoantibodies against type II collagen, antibodies directed to IgG in animals with attributes of arthritis and without them in model collagen-induced arthritis was investigated. We have demonstrated that an autoimmune reaction to type II collagen is induced by idiotypic-anti-idiotypic interactions. Rheumatoid factor is the factor of regulation autoimmune answer to type II collagen by idiotypic-anti-idiotypic interactions.