

**ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ДНК В КРОВИ МЫШЕЙ ПРИ ТН1- И ТН2-  
ЗАВИСИМОМ ВАРИАНТЕ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ  
«ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»**

Гаврилова Е. Д.<sup>1</sup>,  
Гойман Е. В.<sup>1</sup>,  
Демченко Е. Н.<sup>1</sup>,  
Вольский Н. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ).

**CELL-FREE DNA IN THE BLOOD OF MICE WITH TH1- AND TH2-  
DEPENDENT VARIANTS OF CHRONIC GRAFT-VERSUS-HOST  
DISEASE**

Gavrilova E. D. <sup>a</sup>,  
Goiman E. V. <sup>a</sup>,  
Demchenko E. N. <sup>a</sup>,  
Volskiy N. N. <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology" (RIFCI), Novosibirsk, Russia.

## Резюме

Согласно общепринятым сегодня представлениям, уровни внеклеточной ДНК у пациентов с различными патологиями значительно отличаются в зависимости от выраженности у них системного воспаления. Одним из факторов, непосредственно связанных с механизмами развития воспалительного процесса, является преобладание Th1- или Th2-зависимых иммунных реакций при развитии заболевания. Целью данной работы являлось изучение влияния Th1/Th2-баланса на уровень внеклеточной ДНК в крови экспериментальных животных в модельной системе развития хронической реакции «трансплантат против хозяина». Хроническая РТПХ, индуцировалась переносом лимфоидных клеток от мышей линии DBA мышам-гибридам первого поколения (C57Bl/6xDBA/2)F1. У одной части подопытных животных преобладание Th1-зависимого варианта, приводило к возникновению выраженного иммунодефицитного состояния, в то время как у другой части мышей проявляется Th2-зависимый вариант этого иммунопатологического процесса с формированием в конечном итоге иммунокомплексного гломерулонефрита. Внеклеточная ДНК измерялась в разных временных точках развития хронической реакции «трансплантат против хозяина». Показано, что в группе мышей при индукции хРТПХ уже на ранних сроках наблюдается увеличение уровня вкДНК в плазме крови, при этом концентрация вкДНК, связанной с мембраной клетки остается неизменной. К моменту формирования клинических исходов хРТПХ, в случае Th1-зависимого варианта концентрации вкДНК не отличаются от соответствующих значений в группе животных с сингенным переносом. Полученные данные свидетельствуют о том, что доминирование активности Th1-лимфоцитов не приводит к повышению уровня вкДНК в крови. У другой группы животных, с преобладанием иммунопатологического процесса проходящего по Th2-зависимому пути, обнаруживается значительное повышение уровня вкДНК в крови обусловленное, по-видимому, развитием иммунокомплексного гломерулонефрита. Таким образом, предшествовавшее преобладание активности Th2-лимфоцитов, не предотвращает возникновения нефрита, сопровождающегося увеличением уровня вкДНК.

**Ключевые слова:** внеклеточная ДНК; экспериментальная модель, хроническая реакция трансплантат против хозяина; системная красная волчанка; Th1/Th2-баланс; воспаление.

**Abstract**

According to generally accepted concepts today, the levels of extracellular DNA in patients with various pathologies differ significantly depending on the severity of their systemic inflammation. One of the factors directly related to the mechanisms of development of the inflammatory process is the predominance of Th1- or Th2-dependent immune responses during disease development. The aim of this work was to study the effect of Th1/Th2 balance on the level of extracellular DNA in the blood of experimental animals in a model system for the development of chronic graft-versus-host disease. Chronic GVHD was induced by transferring lymphoid cells from DBA mice to first-generation hybrid mice (C57Bl/6xDBA/2)F1. In one part of the experimental animals, the predominance of the Th1-dependent variant led to the development of a pronounced immunodeficiency state, while in another part of the mice, a Th2-dependent variant of this immunopathological process is manifested, ultimately resulting in the formation of immune complex glomerulonephritis. Cell-free DNA was measured at different time points in the development of chronic graft-versus-host disease. It was shown that in the group of mice, upon induction of cGVHD, an increase in the level of cfDNA in the blood plasma was observed already at early stages, while the concentration of cfDNA associated with the cell membrane remained unchanged. By the time of formation of clinical outcomes of cGVHD, in the case of the Th1-dependent variant, the concentrations of cfDNA do not differ from the corresponding values in the group of animals with syngeneic transfer. The data obtained indicate that the dominance of Th1 lymphocyte activity does not lead to an increase in the level of cfDNA in the blood. In another group of animals, with a predominance of the immunopathological process occurring along the Th2-dependent pathway, a significant increase in the level of cfDNA in the blood is found, apparently due to the development of immune complex glomerulonephritis. Thus, the previous predominance of Th2 lymphocyte activity does not prevent the occurrence of nephritis, accompanied by an increase in the level of cfDNA.

**Keywords:** extracellular DNA, experimental model; chronic graft-versus-host disease; systemic lupus erythematosus; Th1/Th2 balance; inflammation.

## 1 Введение

2 Ранее нами было обнаружено, что концентрация внеклеточной ДНК (вкднк)  
3 в плазме крови больных с бронхиальной астмой (БА) снижена по сравнению с ее  
4 содержанием в крови условно здоровых доноров [3], в отличие от повышения ее  
5 уровня, показанного при других патологических состояниях [1, 2]. В этом  
6 отношении пациенты с БА радикально отличаются от параллельно  
7 обследованной нами группы больных, страдающих ревматоидным артритом  
8 (РА), у которых данный показатель существенно повышен по сравнению со  
9 здоровыми лицами, и его повышение тесно связано со степенью выраженности  
10 патологического процесса у индивидуальных больных. Поскольку, согласно  
11 общепринятым сегодня представлениям, патогенез РА в значительной степени  
12 определяется Th1-зависимыми иммунными реакциями, а в развитии клинической  
13 картины БА основную роль играют Th2-зависимые иммунные процессы,  
14 естественно предположить, что наблюдаемое у пациентов с РА увеличение  
15 концентрации вкднк в плазме крови может быть связано с преобладанием при  
16 этом заболевании эффектов, вызываемых активностью хелперов первого типа. С  
17 другой стороны, исследованные группы пациентов с БА и РА резко отличаются  
18 по степени выраженности у них системного воспаления. Если при РА содержание  
19 в крови С-реактивного белка (СРБ) – базового показателя активности  
20 воспалительных процессов – составляло в среднем 17,5 мг/мл (в норме до 5  
21 мг/мл), то при БА лишь у отдельных больных концентрация СРБ выходила за  
22 границы нормы, а в среднем составляла 2,5 мг/мл. Таким образом, отличия в  
23 уровнях вкднк у больных БА и РА могут также объясняться воздействием на  
24 величину этого параметра неких факторов, непосредственно связанных с  
25 механизмами развития воспалительных процессов. В пользу этого  
26 предположения говорит и тот факт, что у больных РА содержание вкднк в плазме  
27 крови положительно коррелирует с показателями воспалительной активности [4],  
28 причем эта связь подтверждается и данными других авторов [5].

29 В настоящее время конкретные патофизиологические механизмы,  
30 обуславливающие изменения концентрации вкднк в крови при различных  
31 заболеваниях, еще не выяснены, и выбор между указанными причинами ее  
32 оппозитных значений при БА и РА может быть лишь предположительным.  
33 **Целью** данной работы являлось изучение возможного влияния Th1/Th2-баланса  
34 на уровень внеклеточной ДНК в крови экспериментальных животных в  
35 модельной системе развития хронической реакции «трансплантат против  
36 хозяина».

37 Как давно было установлено в нашей лаборатории, хртпх, индуцированная  
38 переносом лимфоидных клеток от мышей линии DBA мышам-гибридам первого  
39 поколения (C57Bl/6xdba/2)F1, развивается у части подопытных животных по Th1-  
40 зависимому варианту, приводящему к возникновению выраженного  
41 иммунодефицитного состояния, в то время как у другой части участвующих в  
42 эксперименте мышей проявляется Th2-зависимый вариант этого  
43 иммунопатологического процесса с формированием в конечном итоге  
44 иммунокомплексного гломерулонефрита [6, 7]. Поскольку итог развития хртпх в

данной модели у индивидуальных подопытных мышей легко установить по наличию (или отсутствию) у них симптомов нефрита, она представляет собой надежную тест-систему, позволяющую изучать влияние разнообразных факторов на Th1/Th2-соотношение в организме и разделять экспериментальных животных на группы с преобладанием активности Т-хелперов первого и второго типа. В данной работе она была использована для определения концентрации вкднк в крови мышей при развитии у них вышеуказанных оппозитных вариантов хртпх.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали самок мышей-гибридов (C57Bl/6xdba/2)F1 и самок мышей линий DBA/2, возрастом 6-8 недель, полученных из SPF-вивария ициг СО РАН (г. Новосибирск). Исследование одобрено этическим комитетом НИИФКИ (протокол № 92 от 10.11.2015 г.).

Для индукции хронической РТПХ мышам-гибридам (C57Bl/6xdba/2)F1 вводили клетки селезенки линии DBA/2 по  $60-70 \times 10^6$  клеток в 0,5 мл среды путём внутривенной инъекции в хвостовую вену дважды с интервалом в 6 дней. В качестве контролей использованы интактные мыши-гибриды того же пола и возраста и мыши-гибриды с сингенным переносом [(C57Bl/6xdba/2)F1 → C57Bl/6xdba/2)F1]. Внеклеточная ДНК измерялась в динамике развития хронической реакции «трансплантат против хозяина». Выделение и количественное определение ДНК из плазмы крови и фракции, связанной с мембранами клеток крови, производилось с помощью набора diagenе (ДИА-М, Россия), в соответствии с протоколом производителя. Определение вкднк проводили с помощью флюоресцентного красителя Quant-it<sup>tm</sup> picogreen (Invitrogen). Статистическую обработку результатов проводили методами непараметрической статистики с использованием критерия Манна–Уитни с использованием программного обеспечения STATISTICA 7.0 (statsoft, США).

## 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные при измерении вкднк в динамике развития хртпх на ее ранних этапах, определяющих разделение экспериментальных животных на две оппозитные группы, в зависимости от преобладания у них активности Th1- и Th2-лимфоцитов, представлены в *Таблице 1*.

Как видно из сравнения с интактным контролем и с группой мышей, которым были перенесены сингенные лимфоциты, в начальном периоде индукции хртпх развитие иммунопатологического процесса сопровождается некоторым увеличением уровней вкднк в крови. При этом речь идет лишь о средней концентрации вкднк в плазме, в то время как величина той фракции вкднк, которая прочно связана с мембранами клеток, заметно не изменяется. Однако уже к концу первого месяца после переноса донорских клеток, вызывающих развитие хртпх, измеряемые уровни вкднк в крови значимо не отличаются от их величин в контрольных группах.

Такое поведение исследуемых параметров легко объяснить тем, что, как установлено для использованной нами полуаллогенной системы [8], в первую неделю после переноса донорских клеток Th1- и Th2-зависимые иммунные реакции развиваются параллельно и приводят к выраженному росту уровней

89 цитокинов, продуцируемых как Th1-, так и Th2-лимфоцитами. В дальнейшем  
90 происходит разделение животных на два оппозитных варианта развития хртпх,  
91 но внешние признаки такого расхождения внутри группы подопытных животных  
92 появляются лишь через три месяца после индукции хртпх. Результаты  
93 исследования уровней вкднк в крови после формирования различных вариантов  
94 хртпх даны на *Рис. 1*.

95 Показано, что разделение мышей с хртпх на Th1-зависимый (*lupus*-) и Th2-  
96 зависимый (*lupus*+) варианты существенно влияет на поведение интересующего  
97 нас параметра. В группе мышей с иммунодефицитом, который является исходом  
98 развития хртпх по Th1-зависимому варианту, уровни вкднк практически не  
99 отличаются от соответствующих значений в контрольной группе животных с  
100 сингенным переносом (*Рис1*). В то же время у тех мышей, у которых развитие  
101 иммунопатологического процесса пошло по Th2-зависимому пути с  
102 поликлональной активацией В-лимфоцитов, продуцирующих большое  
103 количество аутоантител, и через три месяца привело к формированию  
104 иммунокомплексного нефрита, обнаруживается значимое повышение уровня  
105 вкднк в крови.

106 Интересно, что подобная связь уровня вкднк в крови с воспалительным  
107 процессом в почках была обнаружена у больных системной красной волчанкой  
108 (СКВ), то есть при заболевании, экспериментальной моделью которого считается  
109 развитие хртпх в использованной нами полуаллогенной системе. Было показано  
110 [9], что уровень вкднк в плазме крови существенно повышен лишь в группе тех  
111 пациентов с СКВ, у которых развитие болезни привело к возникновению  
112 волчаночного иммунокомплексного нефрита, при этом он повышается в фазы  
113 обострения заболевания и снижается в фазы ремиссии, параллельно уменьшению  
114 активности воспалительного процесса.

115 Полученные нами данные свидетельствуют в пользу того, что само по себе  
116 доминирование активности Th1-лимфоцитов и сдвиг баланса хелперной  
117 активности в эту сторону, характерные для группы мышей с развившимся  
118 иммунодефицитом (*lupus*<sup>-</sup>), не ведут к повышению уровней вкднк в крови. А  
119 такое повышение мы видим при развитии активного воспалительного процесса в  
120 группе мышей с нефритом (*lupus*<sup>+</sup>). При этом предшествовавшее преобладание в  
121 этой группе активности Th2-лимфоцитов, приведшее в конечном итоге к  
122 развитию воспаления в почках, не предотвращает того увеличения уровня вкднк,  
123 которым сопровождается возникновение нефрита.

124 Таким образом, результаты проведенных экспериментов склоняют к выводу  
125 о том, что наблюдаемые при иммунопатологических процессах изменения  
126 уровней вкднк в крови не связаны непосредственно с состоянием баланса  
127 хелперов в организме и что Th1-лимфоциты способны, по-видимому,  
128 воздействовать на метаболизм вкднк лишь благодаря своему влиянию на  
129 развитие воспалительных реакций. В то же время следует отметить, что  
130 окончательное разрешение вопроса о влиянии Th1/Th2-баланса на концентрацию  
131 вкднк в крови требует расшифровки конкретных патофизиологических  
132 механизмов, определяющих величину этого показателя.

- 133 **Источник финансирования**  
134 Научное исследование проведено с использованием денежных средств  
135 государственного задания (Регистрационная карта № 124112700049-9).

## ТАБЛИЦЫ

**Таблица 1.** Концентрация внеклеточной ДНК в плазме крови и фракции, связанной с мембранами клеток крови, в зависимости от срока после индукции хронической реакции трансплантат против хозяина ( $M \pm m$ )

**Table 1.** The concentration of extracellular DNA in blood plasma and fraction of membrane-bound blood cells depending on the period after induction of chronic graft-versus-host disease ( $M \pm m$ )

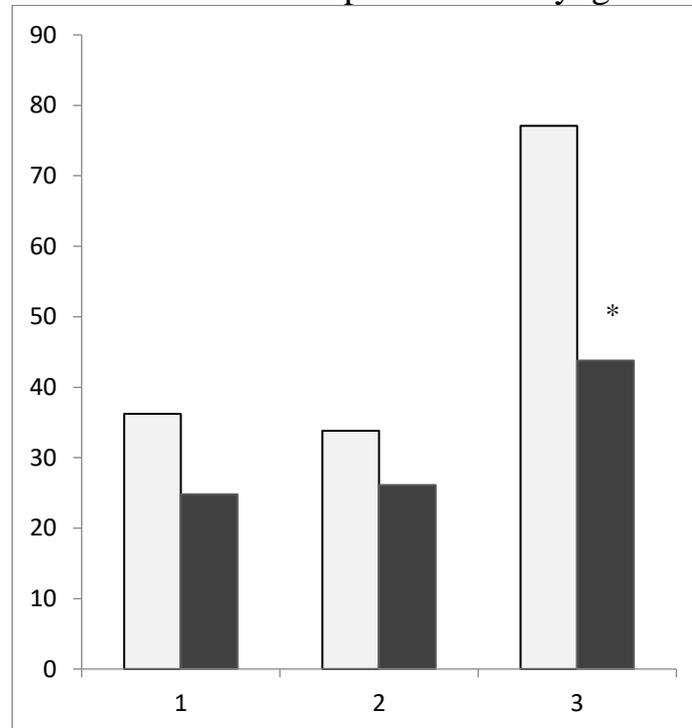
Экспериментальные группы Experimental groups	Срок после начала эксперимента Time after the start of the experiment		
	5 дней 5 days	13 дней 13 days	27 дней 27 days
Интактные мыши Intact mice	25 ± 1 / 31 ± 6	52 ± 8 / 36 ± 4	32 ± 4 / 25 ± 2
Сингенный перенос Syngeneic transfer	36 ± 5 / 29 ± 5	34 ± 3 / 25 ± 1	36 ± 2 / 32 ± 1
Хроническая РТПХ Chronic GVHD	50 ± 8* / 29 ± 3	54 ± 10 / 25 ± 1	49 ± 9 / 26 ± 3

**Примечания:** Уровни внеклеточной ДНК в крови животных представлены в виде: вкДНК в плазме крови (нг/мл) / вкДНК, связанная с мембранами клеток (нг/мл); n=5; \* - достоверное отличие от интактного контроля ( $p < 0,05$ )

**Notes:** The levels of extracellular DNA in the blood of animals are presented as: cfDNA in blood plasma (ng/ml) / cfDNA bound to cell membranes (ng/ml); n=5; \* - significant difference from intact control ( $p < 0.05$ )

## РИСУНКИ

**Рисунок 1.** Концентрация внеклеточной ДНК в крови мышей через три месяца после индукции хронической РТПХ в сравнении с сингенным контролем  
**Figure 1.** Concentration of extracellular DNA in the blood of mice three months after induction of chronic GVHD in comparison with syngeneic control



**Примечание:** по оси ординат- концентрация вкДНК, нг/мл; по оси абсцисс - 1 группа- сингенный перенос (n=9), 2 группа -*Lupus*<sup>+</sup>(n=7), 3 группа- *Lupus*<sup>-</sup> (n=8); Светлый столбец - плазма, Темный столбец- фракции, связанной с мембранами клеток крови; \* - достоверное отличие от групп мышей с сингенным переносом (p < 0,01)

**Note.** ordinate axis - concentration of cfDNA, ng/ml; Abscissa axis - 1 group - syngeneic transfer (n=9), 2 group - *Lupus*<sup>+</sup> (n=7), 3 group - *Lupus*<sup>-</sup> (n=8); Light column - plasma, Dark column - fraction bound to blood cell membranes; \* - statistically significant differences from groups of mice with syngeneic transfer p < 0,01

## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ

### **Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Гаврилова Елена Давидовна** - канд.биол.наук., заведующий лаборатории экспериментальной иммунотерапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), Новосибирск, Россия;

адрес: 630099, г.Новосибирск, ул. Ядринцевская 14. каб.215;

факс: (383) 222-70-28;

телефоны: (383) 222- 04-38; +7-913-900-3505;

e-mail: [edav.gavr@mail.ru](mailto:edav.gavr@mail.ru)

**Gavrilova E.D.**, PhD, Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Experimental Immunotherapy; Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology" (RIFCI), Novosibirsk, Russia;

fax (383) 222-70-28;

telephones: (383) 222- 04-38; +7-913-900-3505;

e-mail: [edav.gavr@mail.ru](mailto:edav.gavr@mail.ru)

### **Блок 2. Информация об авторах**

**Вольский Николай Николаевич** -канд. мед. наук., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунотерапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), Новосибирск, Россия;

**Volskiy N.N.**, PhD, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Experimental Immunotherapy; Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology" (RIFCI), Novosibirsk, Russia;

**Гойман Елена Владимировна** - канд. мед. наук., научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунотерапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), Новосибирск, Россия;

**Goiman E.V.**, PhD, Candidate of Medical Sciences, Researcher, Laboratory of Experimental Immunotherapy; Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology" (RIFCI), Novosibirsk, Russia;

**Демченко Елена Николаевна** - канд.хим.наук., научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунотерапии, Федеральное

государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), Новосибирск, Россия;

**Demchenko E.N.**, PhD, Candidate of Chemical Sciences, Researcher, Laboratory of Experimental Immunotherapy; Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology" (RIFCI), Novosibirsk, Russia.

### **Блок 3. Метаданные статьи**

ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ДНК В КРОВИ МЫШЕЙ ПРИ TH1- И TH2-ЗАВИСИМОМ ВАРИАНТЕ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

CELL-FREE DNA IN THE BLOOD OF MICE WITH TH1- AND TH2-DEPENDENT VARIANTS OF CHRONIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

ВКДНК И ХРТПХ  
CFDNA AND CGVHD

**Ключевые слова:** внеклеточная ДНК; экспериментальная модель, хроническая реакция трансплантат против хозяина; системная красная волчанка; Th1/Th2-баланс; воспаление.

**Keywords:** extracellular DNA, experimental model; chronic graft-versus-host disease; systemic lupus erythematosus; Th1/Th2 balance; inflammation.

Школа Клинической Иммунологии "Сочи-2025".

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 1.

30.04.2025

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные		ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	Гаврилова Е.Д., Демченко Е.Н., Гойман Е.В., Чумасова О.А., Вольский Н.Н., Сизиков А.Э., Козлов В.А. Внеклеточная ДНК в плазме крови и активность нейтрофильных лейкоцитов у пациентов с ревматоидным артритом // Российский иммунологический журнал.- 2022.- Т. 25, № 2.- С. 147-154.		Gavrilova E.D., Demchenko E.N., Goiman E.V., Chumasova O.A., Volsky N.N., Sizikov A.E., Kozlov V.A. Extracellular DNA in blood plasma and neutrophil leukocyte activity in patients with rheumatoid arthritis. Russian Journal of Immunology, 2022, Vol. 25, no.	doi: 10.46235/1028-7221-1110-PED

			2. pp. 147-154.(In Russ.)	
2.	Гаврилова Е.Д., Гойман Е.В., Демченко Е.Н., Демина Д.В., Вольский Н.Н., Козлов В.А. Особенности изменения уровня внеклеточной ДНК, показателей нетоза и воспаления в периферической крови у пациентов с бронхиальной астмой // Российский иммунологический журнал.- 2023.- Т. 26, № 4.- С. 533-540.		Gavrilova E.D., Goiman E.V., Demchenko E.N., Demina D.V., Volskiy N.N., Kozlov V.A. Characteristic changes of extracellular DNA levels, indices of netosis and inflammation in peripheral blood in patients with asthma. Russian Journal of Immunology, 2023, Vol. 26, no 4, pp. 533-540.(In Russ.)	doi: 10.46235/1028-7221-13925-CCO
3.	Козлов В.А., Кудаева О.Т., Колесникова О.П., Сафронова И.В., Лактионов П.П., Рыкова Е.Ю., Обухова Л.А. Th1- и Th2-зависимые варианты		Kozlov V.A., Kudaeva O.T., Kolesnikova	

	хронической реакции трансплантат против хозяина // Иммунология. 2002; 23(3): 143–6		O.P., Saphronova I.V., Laktionov P.P., Rykova E.Yu., Obukhova L.A. Th1- and Th2-dependent variants of chronic graft-versus-host reaction. <i>Immunologiya</i> . 2002; 23(3): 143–6. (in Russian)]	
4.	Козлов В.А. Свободная внеклеточная ДНК в норме и при патологии // Медицинская иммунология.- 2013- Т. 15, № 5.- С. 399-412.		Kozlov V.A. Free extracellular DNA in normal state and under pathological conditions. <i>Medical Immunology (Russia)</i> , 2013, Vol. 15, no. 5, pp. 399-412. (In Russ.)	doi: 10.15789/1563-0625-2013-5-399-412

5.	Grabuschnig S., Bronkhorst A.J., Holdenrieder S., Rodriguez I.R., Schliep K.P., Schwendenwein D., Ungerer V., Sensen C.W. Putative origins of cell-free DNA in humans: A review of active and passive nucleic acid release mechanisms. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> , 2020, Vol. 21, 8062.		-	doi: 10.3390/ijms21218062
6.	Kudaeva O.T., Kolesnikova O.P., Goiman E.V., Tkachev V.O., Volsky N.N., Perminova O.M. et al. The experimental model of the autoimmune glomerulonephritis induced by the chronic graft versus host reaction. In: Prabhakar S.S., ed. <i>An update on glomerulopathies -Etiology and pathogenesis</i> . Rijeka: In Tech; 2011: 49–86.		-	DOI:10.5772/22005
7.	Rykova E., Sizikov A., Roggenbuck D., Antonenko O., Bryzgalov L., Morozkin E., Skvortsova K., Vlassov V., Laktionov P. and Kozlov V. Circulating DNA in rheumatoid arthritis: pathological changes and association with clinically used serological markers. <i>Arthritis Res. Ther.</i> , 2017, Vol. 19, no. 1, pp. 85-94.		-	doi: 10.1186/s13075-017-1295-z
8.	Rus V., Svetic A., Nguyen P., Gause W.C., Via C.S. Kinetics of Th1 and Th2 cytokine production during the early course of acute and chronic murine		-	PMID: 7650373

	graft-versus-host disease. Regulatory role of donor CD8+ T cells. <i>J. Immunol.</i> 1995; 155(5): 2396–406.			
9.	Zhang S., Lu X., Shu X., Tian X., Yang H., Yang W., Zhang Y., Wang G. Elevated plasma cfDNA may be associated with active lupus nephritis and partially attributed to abnormal regulation of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with systemic lupus erythematosus. <i>Intern. Med.</i> – 2014. Vol. 53. № 24. P. 2763-2771.		-	DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2570)