

УДК 577.27:612.017:616-097

ПРОИСХОЖДЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АУТОАНТИТЕЛ К ДНК

Т.А. Невзорова, В.Г. Винтер

Аннотация

Многие аутоиммунные заболевания человека характеризуются повышенным содержанием в крови больных аутоантител к ДНК. В обзоре систематизированы литературные данные об индукторах и механизмах, приводящих к продукции аутоантител к ДНК. Рассмотрена и обсуждается роль аутоантител к ДНК в патогенезе наиболее распространенного аутоиммунного заболевания – системной красной волчанки (СКВ). Описаны предполагаемые механизмы и условия патологических нарушений в организме аутоантителами к ДНК при СКВ. Приведены основные гипотезы о возможных механизмах индукции и наработки в организме аутоантител к ДНК с нуклеазной активностью, обсуждается их биологическая роль.

Введение

Одним из направлений современной иммунологии является учение об аутоиммунизации, то есть иммунных процессах, обусловленных антигенами собственных тканей (аутоантигенами), сопровождающихся появлением аутоантител (ААТ) или/и аутореактивных лимфоцитов [1]. Аутоантитела – иммуноглобулины (Ig), которые взаимодействуют хотя бы с одним аутоантигеном как в норме, так и при патологии [2]. Один из путей, приведших к возникновению и развитию такого учения, – изучение аутоиммунных заболеваний, при которых иммунная система атакует нормальные, здоровые ткани собственного организма, то есть организм утрачивает толерантность к собственным тканевым антигенам. Общим признаком большинства аутоиммунных заболеваний является В-клеточная активация, приводящая к гиперглобулинемии и избыточному образованию ААТ с разной специфичностью. На сегодняшний день идентифицировано большое количество индивидуальных аутоантигенов, в которых чаще всего обнаруживаются ААТ: белки цитоскелета и другие внутриклеточные компоненты, ДНК, РНК и нуклеопротеины, фосфолипиды, различные ферменты, гормоны, рецепторы клеток и т. д. [3, 4]. Большинство исследователей признает в основном агрессивную роль ААТ. Поэтому выявляемые ААТ могут быть показателем иммунологической перестройки и при определенных условиях могут реализовать свои патогенетические возможности.

Системная красная волчанка (СКВ) – одно из наиболее тяжелых аутоиммунных воспалительных заболеваний соединительной ткани неясной этиологии. Заболеваемость СКВ по различным данным варьируется от 1 : 10000 до 1 : 1000 населения [5, 6]. Ежегодно регистрируют до 7 новых случаев СКВ на 100000 населения. В ряде исследований получены данные о существенном по-

вышении уровня распространенности СКВ (более чем в 3 раза) за последние четыре десятилетия: заболеваемость СКВ в 1950–1979 гг. составляла 1.51 случая на 100000 населения, а в 1980–1992 гг. – 5.56 случая на 100000 населения [7].

СКВ характеризуется полиморфизмом клинической картины в зависимости от остроты болезни и локализации изменений. Возможны изменения со стороны любых органов и систем. Развивается: воспаление, изменения соединительной ткани, генерализованное поражение сосудов. Часто возникает поражение кожи: типичен эритематоз в виде «бабочки» на лице, но могут быть и разнообразные другие сыпи, обычно в сочетании с суставными проявлениями, лихорадкой. Возможны поражения легких, сердца [8, 9]. Очень характерно поражение почек разной степени тяжести – от очагового, обычно доброкачественного гломерулита, до диффузного мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита с протеинурией, что, наряду с поражением центральной нервной системы [7], является наиболее тяжелым поражением при СКВ [10].

В патогенезе СКВ важное место отводится иммунным механизмам, многие аспекты которых, несмотря на интенсивное изучение, остаются невыясненными, и ряд вопросов, касающихся этиологии, патогенеза и лечения СКВ, требует изучения. Поэтому СКВ к настоящему времени уже является не только медицинской, но биологической и социальной проблемой.

При СКВ наблюдают разноплановые В-клеточные нарушения, обуславливающие гиперактивность В-лимфоцитов, что является одной из характерных особенностей заболевания [11]. Эти лимфоциты продуцируют ААТ с широким спектром специфичностей.

В 1957 г., используя методы непрямой иммунофлюоресценции и фиксации комплемента, в нескольких лабораториях мира в сыворотках крови больных СКВ были впервые обнаружены ААТ к ДНК [12–14]. ААТ к ДНК удалось определить и у животных с волчаночноподобными заболеваниями. В последующие годы было установлено наличие ААТ к ДНК у практически здоровых животных [15] и людей [16], а также у родственников больных СКВ, не имеющих никаких клинических симптомов заболевания. В настоящее время эти ААТ считаются постоянным компонентом иммунной системы и, так как они не связаны с аутоиммунной патологией и циркулируют в крови в отсутствие преднамеренной иммунизации антигеном-мишенью, в литературе называются «нормальными», или «естественными», ААТ к ДНК.

Также повышенный уровень ААТ к ДНК обнаружен у людей, принимающих хлорпромазин, прокаинамид, гидралазин, изониазид, титр которых падает по окончании приема препаратов [17], в сыворотках крови практически здоровых рабочих, имевших контакт с бериллием, гербицидами группы мочевины и базудином [18], у людей, страдающих самыми разнообразными заболеваниями: хронические инфекции, поражения легких [19, 20], и др. Различия в уровне ААТ между группами здоровых и больных статистически достоверны.

Однако высокий уровень содержания ААТ к нативной ДНК (нДНК) в сыворотке крови является характерной особенностью именно СКВ и является одним из 11 классификационных критериев СКВ, предложенных Американским колледжем ревматологии [21, 22]. Авторы многих публикаций последних 20

лет пришли к заключению, что повышение уровня ААТ к нДНК в сыворотках крови здоровых доноров является предвестником аутоиммунной патологии и коррелирует со степенью тяжести заболевания [23–25] у большинства пациентов СКВ. В основном уровень ААТ к нДНК коррелирует с периодами заболевания: перед обострением и в период активной стадии СКВ титр ААТ к нДНК возрастает [26], а перед и в период ремиссии снижается [27]. Поэтому ААТ к нДНК имеют диагностическое и прогностическое значение, и определение титра ААТ позволяет своевременно менять тактику лечения.

В литературе многими авторами в настоящее время признается факт присутствия в крови клинически здоровых людей ААТ к денатурированной ДНК (дДНК) и нДНК классов IgM и IgG как часть нормального репертуара «естественных» ААТ [28, 29]. В основном это низкоаффинные IgM к дДНК [30, 31], проявляющие полиреактивность, то есть связывают антигены, различные по химической структуре [32]. Некоторыми исследователями отмечено повышение уровня содержания ААТ к дДНК в сыворотке крови здоровых людей класса IgM и IgG при старении организма [33, 34]. ААТ к дДНК присутствуют у многих больных инфекционными заболеваниями и не являются специфичными для пациентов с СКВ [35].

В сыворотке крови больных СКВ содержится три вида ААТ к ДНК классов IgM, IgA и IgG: реагирующие исключительно с дДНК, с нДНК и взаимодействующие как с первым, так и со вторым типами ДНК.

ААТ, специфичные в отношении только к дДНК, взаимодействуют со всеми ее структурными компонентами: азотистыми основаниями, нуклеозидами, нуклеотидами, олигонуклеотидами и сахаро-фосфатным остовом.

Высокоспецифичные ААТ к нДНК реагируют с дезоксирибофосфатным остовом, комплементарными парами оснований или определенной конформацией двойной спирали ДНК [36]. Показано, что ААТ к нДНК распознают правозакрученную (В-форму) и левозакрученную форму ДНК (Z-форму) [37]. У некоторых больных СКВ присутствуют ААТ против обеих конформаций, тогда как у других обнаруживают ААТ, взаимодействующие предпочтительно с Z-ДНК [38].

Но большую часть ААТ к ДНК больных СКВ составляют ААТ, способные вступать во взаимодействие как с дДНК, так и нДНК [35].

Результаты исследований разных авторов показали [27, 39], что у 40–50% больных СКВ в сыворотке крови повышен уровень содержания IgM к нДНК. Уровень ААТ класса IgM не коррелирует с активностью и периодами заболевания, не зависит от возраста и пола СКВ-больного.

У большинства больных СКВ и мышинных моделей СКВ (мышь с признаками, характерными для СКВ человека, в т. ч. увеличение уровня в сыворотке крови ААТ к ДНК) в сыворотке крови по сравнению с нормой значительно повышен уровень ААТ к нДНК класса IgG [40, 41]. Исследованиями разных авторов показано, что в зависимости от метода ААТ к нДНК обнаруживаются у 40–85% больных СКВ [27, 36, 41]. Некоторыми авторами высказано предположение о том, что «отсутствие» в сыворотке крови значительных количеств ААТ к нДНК у некоторых больных СКВ вызвано специфической адсорбцией ДНК-содержащих иммунных комплексов или ААТ к ДНК в тканях и органах, на-

пример, в почках, приводя в дальнейшем к нефриту [42, 43]. Показано, что почечные нарушения при СКВ тесно связаны с увеличением титра ААТ к нДНК и активность этих нарушений коррелирует с уровнем IgG к нДНК, а не IgG против дДНК или IgM к нДНК и дДНК или IgA к нДНК [23, 25, 44]. IgG к нДНК откладываются в почках больных и мышинных моделях СКВ [45–47]. Доказательства участия ААТ к нДНК в патогенезе СКВ были получены также в исследованиях при введении препаратов моноклональных, очищенных поликлональных мышинных и человеческих СКВ IgG к нДНК (но не IgM) или их продуцирующим гибридом, здоровым животным с последующим появлением у них морфологических, гистологических и функциональных нарушений, соответствующих клиническим признакам СКВ: протеинурия, нефрит и т. д. [48–50].

Изучению ААТ к ДНК класса IgA посвящено небольшое количество работ. Возможно, это связано с тем, что IgA к ДНК обнаруживаются у небольшого числа пациентов СКВ: IgA к дДНК – у 66% и к нДНК – у 30% [51]. Авторами показано, что уровень IgA к нДНК так же, как и IgG, коррелирует с активностью заболевания. Witte и др. [44] показали, только у 19.9% больных СКВ в сыворотке крови содержатся IgA к нДНК, была выявлена корреляция между уровнем ААТ и некоторыми лабораторными параметрами активности СКВ, поражениями кожи, но не с нефритом.

Таким образом, определение в сыворотке крови высокоаффинных ААТ к нДНК класса IgG остается наилучшим маркером среди аутоантител для СКВ и нефрита у большинства пациентов.

1. Механизмы продукции аутоантител к ДНК

Причины, приводящие к возникновению ААТ к ДНК как в норме, так и при СКВ, не ясны.

Суммируя описанные в литературе данные, можно предположить, что существует несколько механизмов, приводящих к продукции ААТ к ДНК при СКВ. Из них необходимо выделить четыре основных механизма.

1. *T-независимая поликлональная активация В-лимфоцитов* (вирусами, некоторыми лекарственными препаратами) [52]. Например, показано, что у больных СКВ увеличено содержание циркулирующих В-лимфоцитов, секретирующих антитела (АТ) к таким антигенам, как гемагглютинин вируса гриппа, гексон аденовируса и маннан *Candida albicans*, и эти АТ взаимодействуют с дДНК и нДНК [32]. Вероятно, этот механизм реализуется только на начальном этапе продукции ААТ к ДНК при СКВ.

2. *T-зависимое изотипическое переключение «естественных» ААТ* (IgM на IgG) без соматических мутаций под селективным давлением антигена, что сопровождается увеличением их патологических возможностей.

3. *Соматические мутации замещающего типа в генах*, кодирующих вариабельные регионы Ig, приводят к продукции высоко-аффинных патологических IgG к нДНК. Этот факт свидетельствует о том, что ААТ к ДНК при СКВ возникают в результате T-зависимой антигеннаправленной селекции.

Происхождение и природа антигена(ов), ответственных за продукцию ААТ к ДНК, – все еще неразрешенные проблемы. Возможно, что любой перекрестно

реагирующий с ААТ к ДНК антиген может быть рассмотрен как иммуногенный триггер.

Какие же антигены стимулируют иммунную систему к продукции патологических IgG к ДНК?

Введением здоровым мышам ДНК бактерий и вирусов с высоким содержанием неметилированных ЦфГ (иммуностимулирующих последовательностей – два 5' пурина, неметилированный динуклеотид ЦфГ, два 3' пиримидина), но не нДНК млекопитающих, можно индуцировать как непатологические (состояние нормы), так и ААТ к ДНК, чьи молекулярные характеристики будут подобны некоторым характеристикам ААТ к нДНК, обнаруживаемых у больных СКВ [31, 35, 53–55]. Вызванные таким образом некоторые IgG к ДНК могут откладываться в почечных клубочках и приводить к последующему разрушению клеток. Возможно, это резервный механизм для защиты генома клетки от действия посторонних нуклеиновых кислот, который включается, если пострадала основная функциональная система – набор ферментов, расщепляющих нуклеиновые кислоты [56].

Нативная ДНК млекопитающих в В-конформации *per se* не приводит к продукции ААТ к нДНК, однако модификации или конформационные изменения молекулы ДНК могут способствовать ее иммуногенности. Отмечено, например, что Z-ДНК является сильным иммуногеном, приводящим к продукции IgG к нДНК у человека. В клетке *in vivo* Z-конформация может быть индуцирована в результате отрицательной суперспирализации В-ДНК в процессе транскрипции [57].

Группы авторов Ali и др. [58, 59] и Lunec и др. [60] показали, что нДНК, модифицированная активными формами кислорода (АФК), вызывает гиперпродукцию ААТ, реагирующих и с нДНК. Авторами выдвинуто предположение, что активированные фагоцитирующие клетки (нейтрофилы и макрофаги) выделяют АФК [61], которые, проникая в клетки, изменяют ядерную ДНК (АФК приводят к модификации азотистых оснований, конформационным изменениям и разрывам в молекуле ДНК [62–64]). Последующее высвобождение из клеток такой измененной ДНК в процессе апоптоза, одновременно с низкой активностью сывороточных нуклеаз, может являться антигенным стимулом к продукции ААТ к ДНК В-лимфоцитами [65].

Такое предположение подкрепляется накапливающимися в литературе данными, которые свидетельствуют о повышенном содержании АФК в различных органах и тканях (почки, кровь) у больных и мышинных моделей СКВ, уровень которых коррелирует с активностью заболевания [66–69]. Lunec и др. [70] сообщили об обнаружении высокого содержания 8-оксо-2'-дезоксигуанозина (8-оксодГ), основного биомаркера эндогенного окислительного разрушения ДНК активными формами кислорода [71], в изолированных из крови больных СКВ иммунных комплексах ДНК – ААТ к ДНК и лимфоцитах [72]. Кроме того, в пользу предположения об участии АФК-модифицированной ДНК (АФК-нДНК) в образовании ААТ к нДНК при СКВ свидетельствуют данные о высокой способности этих ААТ связывать измененную АФК-нДНК. Ali и др. [73, 74] показали, что у здоровых людей в возрасте от 50 лет и более в лимфоцитах геномная ДНК модифицирована и повреждена АФК, и уровень изменения ДНК

коррелирует с уровнем сывороточных ААТ класса IgG, реагирующих с АФК-нДНК и нДНК.

Существует предположение о том, что под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, способных влиять на ДНК, а также вирусов, лекарственных препаратов, химических веществ, УФ-излучения, возможно изменение структуры ДНК. При этом ДНК приобретает иммуногенные свойства [56, 75, 76].

Servais и др. [77, 78] было показано, что некоторые IgG к нДНК у больных СКВ взаимодействуют с 17 kb нДНК, локализованной через 30 kDa мембранный белок-рецептор на мембране В-лимфоцитов. Предположено, что эта ДНК ядерного происхождения В-лимфоцитов, и авторы не исключают того, что такая мембранно-ассоциированная ДНК также может являться аутоантигеном, приводящим к продукции ААТ к нДНК при СКВ.

В литературе есть данные о том, что введение здоровым мышам СКВ-ААТ к нДНК (ААТ1) или анти-идиотипических антител к этим ААТ (ААТ2) (поликлональных или моноклональных, человеческих или мышиных), приводит к гиперпродукции ААТ к нДНК и к появлению признаков СКВ [32, 79]. Данный факт генерации ААТ к нДНК может быть объяснен механизмом теории идиотипической сети Jerne [80], согласно которой анти-идиотипическое антитело (ААТ2) несет мимотоп ДНК и приводит к образованию анти-идиотипического ААТ (ААТ3), которое симулирует характеристики исходного ААТ к нДНК (ААТ1). Однако эта теория не дает ответа на вопрос о первичном стимуле к продукции иммунной системой ААТ к ДНК (ААТ1).

Эпитоп конкурирующего с ДНК вещества получил название «ДНК-мимотоп». «Мимотоп» – молекула (или эпитоп), взаимодействующая с антигенсвязывающим центром ААТ, не идентичная, но повторяющая важные признаки эпитопа аутоантигена [81]. ДНК-мимотоп точно или частично имитирует конформацию и топологическую поверхность ДНК-эпитопа. Например, перекрестная реактивность ААТ с ДНК и кардиолипином может быть обусловлена сходными эпитопами: фосфодиэфирные группы, разделенные тремя соседними атомами углерода [82]. Перекрестное взаимодействие патологических ААТ с нДНК и D/E·W·D/E·Y·S/G (Asp/Glu·Trp·Asp/Glu·Tyr·Ser/Gly)-пептидом авторы [83] объясняют тем, что отрицательно заряженные аспаратат и глутамат аналогичны фосфатным группам ДНК, ароматический остаток триптофана имитирует пентозный углевод, а остатки тирозина и серина аналогичны гидроксильным группам пентоз в молекуле ДНК.

Пептиды – мимотопы ДНК (например, отрицательно заряженный D/E·W·D/E·Y·S/G пептид [81, 84–86]) или пептиды, имитирующие эпитопы ДНК, в том числе пептиды, в состав которых входят V-CDR- и/или FR-регион(ы) обеих цепей ААТ к нДНК, также приводят к продукции патологических ААТ к нДНК класса IgG [87–89] – так называемый механизм молекулярной мимикрии. Кроме того, ААТ к нДНК и их V_H-пептиды могут приводить к изменению баланса цитокинов, активации Т-лимфоцитов.

Патологические IgG к нДНК *in vivo* эффективно индуцируются комплексами белок – нуклеиновая кислота (ДНК, РНК). Показано, что такими антигенами являются комплексы: ДНК – ДНК-связывающие белки полиомавируса ВК

человека [53, 90, 91], ДНК – Fus1 белок *Trypanosoma cruzi* [92], ДНК – ДНКазaI [93], ДНК – нуклеобиндин (ДНК-связывающий белок, экспрессируемый пролиферирующими лимфоцитами) [94], хроматин или нуклеосомы, которые образуются во время апоптоза расщеплением хроматина и состоят из ДНК и белков-гистонов.

Доказательством центральной роли комплексов ДНК – белки-гистоны в продукции ААТ к нДНК при СКВ является присутствие ААТ к хроматину или нуклеосомам в сыворотке крови больных СКВ людей и животных [41, 95–98]. Li и др. [99] показали, что иммунизация не аутоиммунных BALB/c мышей активным хроматином приводит к продукции IgG к нДНК, дДНК и гистонам, а также к развитию нефрита с характерными клиническими признаками СКВ: отложение Ig в почках, гиперклеточность клубочков почек и протеинурия.

Возможным механизмом индукции ААТ к нДНК *in vivo* комплексами нуклеиновая кислота – белок является апоптоз клеток, в течение которого нуклеосомы и комплексы РНК – белок высвобождаются и/или иммобилизуются на клеточной мембране апоптотических телец [100–102]. Обнаружено, что уровень содержания нуклеосом в сыворотке крови больных СКВ значительно выше, чем у здоровых доноров, и повышение уровня нуклеосом наблюдается перед увеличением в сыворотке крови СКВ уровня содержания ААТ к ДНК [41]. Кроме того, как показали результаты исследований Ниск и др. [103], фрагменты нДНК, обогащенные ГЦ, могут образовываться в результате деградации ядерной ДНК в процессе апоптоза. Вероятно, иммунная система может реагировать с аутоантигенами, представленными именно таким образом, что приводит к образованию ААТ к ДНК. Eivazova и др. [104] предложили модель продукции IgG к нДНК, проявляющих предпочтение в связывании ГЦ-обогащенных фрагментов. Согласно этой модели от сконденсированной в виде петель ДНК во время апоптоза каспазо-активируемой ДНКазой отрезаются петли нДНК с высоким содержанием ГЦ-пар, высвобождение которых из клетки стимулирует продукцию ААТ. Другие фрагменты ДНК – основания петель, богатые АТ последовательностями, задерживаются в ядре и освобождаются позднее.

4. *Нарушение толерантности.* Для предотвращения аутоагрессивного действия циркулирующих Т- и В-лимфоцитов существует три механизма индукции и поддержания толерантности организма, нарушение которых наблюдается при СКВ: удаление, анергия аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, а также вторичные перестройки в генах ААТ к ДНК, секретируемых В-лимфоцитами. Причины, приводящие к нарушению толерантности при СКВ, неизвестны.

Клональное удаление аутоагрессивных лимфоцитов осуществляется путем апоптоза. Замечено, что при СКВ у больных скорость апоптоза лимфоцитов и нейтрофилов, эндотелиальных клеток выше, чем у здоровых людей, и коррелирует с активностью заболевания и уровнем ААТ к нДНК, и/или есть дефекты в системе удаления (элиминации) апоптотического материала [98, 105–109]. Mevorach и др. [110] обнаружили, что введение здоровым мышам апоптотических тимоцитов приводит к индукции продукции антиядерных ААТ, в том числе и ААТ к ДНК класса IgG, которые через несколько месяцев иммунизации откладываются в почках. Также показано, что нарушение фагоцитоза апоптотических клеток приводит к увеличению их количества в организме, что может

являться соответствующим фактором развития СКВ [111–114]. Так как в течение процесса апоптоза клеток высвобождаются и/или иммобилизуются на поверхностной мембране значительные количества ядерных аутоантигенов (например, нуклеосом), то накопление в организме апоптотических клеток может направлять иммунную систему к продукции ААТ к нДНК [115]. Таким образом, нарушения в процессе апоптоза и механизмах регуляции физиологического выведения апоптотических клеток могут вносить вклад в развитие и поддержание СКВ. Кроме генетической предрасположенности, на увеличение количества апоптотического материала и его модификацию при СКВ могут влиять γ - и УФ-облучение, стресс, лекарственные препараты (хлорпромазин), токсины, вирусы и т. д. [116, 117].

В литературе имеются данные о том, что в норме В-лимфоциты, секретирующие ААТ к нДНК подвергаются удалению, а В-лимфоциты, секретирующие ААТ к дДНК становятся анергичными [118], хотя некоторые субпопуляции В-лимфоцитов к нДНК также могут находиться в состоянии анергии [119, 120]. Таким образом, различные субпопуляции аутореактивных В-лимфоцитов регулируются по-разному. Клональная анергия – состояние, в котором аутореактивные клетки жизнеспособны, но функционально неактивны. Некоторые авторы полагают, что ААТ к ДНК при СКВ являются продуктами анергичных в норме В-лимфоцитов [119–121], тогда как другие придерживаются мнения о том, что патологические ААТ к ДНК происходят в результате распространения и созревания клонов, секретирующих «естественные» ААТ к ДНК, вследствие селективного давления аутоантигенами и соматических мутаций [52]. Если В-лимфоциты, секретирующие ААТ к нДНК класса IgG, экспрессируют мало поверхностных Ig-рецепторов, то они могут избегать механизмов толерантности [32].

Вторичные перестройки в V-регионе генов ААТ к нДНК только легкой цепи получили название редактирование рецепторов (от англ. receptor editing), тяжелой цепи – ревизия рецепторов (от англ. receptor revision). Благодаря этому механизму высокоаффинные аутореактивные В-лимфоциты изменяют специфичность своих мембранных Ig-рецепторов, связывающих антиген, и избегают клонального апоптотического удаления. В мышинных моделях СКВ может наблюдаться как дефицит редактирования рецепторов, так его протекание с нормальной или увеличенной скоростью, но при нарушениях в механизмах удаления и/или анергии аутореактивных лимфоцитов [122, 123]. Некоторыми авторами было показано, что у больных СКВ редактирование рецепторов высокоактивно [124, 125], хотя это утверждение оспаривается другими авторами [126]. Таким образом, нарушения в механизме редактирования рецепторов могут способствовать образованию патологических ААТ к ДНК и развитию СКВ, однако роль вторичных перестроек генов в продукции ААТ к ДНК человека пока не ясна [127, 128].

Удаление и вторичные перестройки в генах ААТ являются основными механизмами толерантности, а анергия – запасным механизмом или промежуточном шагом в механизме клонального удаления/вторичных перестроек генов аутореактивных лимфоцитов [127, 129].

Вероятно, что кроме перечисленных выше механизмов, сочетание которых может наблюдаться при СКВ [130], существуют другие факторы, стимулирующие *in vivo* образование ААТ к нДНК. Например, отмечено повышение уровня ААТ к ДНК после развития травматического шока [29], влияния гормонов [131, 132], нарушения регуляции продукции ААТ к ДНК (кооперативного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов [11, 97, 133], влияния цитокинов [89, 134–136], белков комплемента [137], функционирования идиотипической сети [138] и т. д.), снижения активности или концентрации ДНКазы 1 в сыворотке СКВ, которая может маскировать ДНК-антиген [112, 141]; а также в случае наличия генетической предрасположенности к СКВ [76, 139, 140] и др.

2. Биологическая роль аутоантител к ДНК

Вопрос о биологических функциях «естественных» ААТ к ДНК, обнаруживаемых в норме, пока остается без ответа.

Pisetsky и др., основываясь на полученных экспериментальных данных, высказали предположение, что ААТ к ДНК играют важную роль как первоначальный элемент в защите организма от чужеродной иммуностимулирующей ДНК (вирусов и бактерий), и поэтому были названы «протоантителами» [31, 54]. Кроме того, «естественные» ААТ к ДНК могут изолировать и удалять аутоантигены (продукты метаболизма) до увеличения их уровня содержания в организме.

В литературе существует предположение о том, что в норме активность высокоаффинных ААТ к нДНК класса IgG «замаскирована» и регулируется низкоаффинными «естественными» IgM к дДНК на основе идиотип-антиидиотипического взаимодействия антител. Вероятно, поэтому изменения функционирования этой идиотипической сети могут приводить к нарушению контроля аутореактивности и появлению патологических IgG к нДНК и развитию СКВ [2, 30, 32, 138, 142, 143].

На основании данных о том, что в группе СКВ-пациентов с высоким содержанием в сыворотке крови IgM к нДНК снижен риск развития нефрита, авторы предположили, что IgM к нДНК связывают циркулирующую нДНК и, таким образом, ингибируют формирование патологических IgG-содержащих иммунных комплексов, которые могут индуцировать нефрит [39].

Причины разрушения тканей и развития нефрита при СКВ до конца не ясны и, предположительно, именно IgG к нДНК могут приводить к разрушению почек одним из четырех механизмов.

1. Циркулирующие иммунные комплексы ДНК – ААТ к ДНК могут «запутываться» в тканях почти всех органов, связывать и активировать белки комплемента. Продукты активации комплемента привлекают фагоциты, которые для элиминации комплексов выделяют токсические вещества (например, АФК) и цитокины, что, в свою очередь, ведет к воспалению и разрушению окружающей ткани [144]. Gao и др. [145] показали, что приготовленные *in vitro* иммунные комплексы ДНК – IgG к ДНК, способные активировать комплемент и аналогичные комплексам при СКВ, после их введения BALB/c мышам транспортируются в основном в печень и меньше – в почки. Nezlin и др. [146–148] обнаружили, что перед обострением СКВ уровень ДНК в циркулирующих иммун-

ных комплексах с IgG к ДНК снижается, иногда достигая значений нормы, что может быть вызвано их отложением в тканях.

2. ААТ к ДНК формируют иммунные комплексы непосредственно в почках с ДНК, гистонами или/и нуклеосомами, запутавшимися или связавшимися с коллагеном IV типа, фибронектином, ламинином, или через положительно заряженные гистоны, функционирующие как посредники, с отрицательным гепаран сульфатом и другими полианионами в базальной мембране клубочков почек [96, 102, 149–151]. Возможность существования этого механизма показана в опытах с предварительной обработкой ДНКазой биопсийного материала пораженной кожи больных СКВ и выделенных компонентов базальной мембраны клубочков, которая отменяет взаимодействие сывороточных ААТ к ДНК, реагирующих с этими компонентами без предварительной обработки их ДНКазой [46, 152, 153].

3. Патологические IgG к ДНК обладают перекрестной реактивностью и могут связываться не только с ДНК, но и с антигенами базальной мембраны клубочков почек, тканевыми компонентами клубочков или сосудистых стенок (ламинином, гепаран сульфатом, антигеном мембраны мезангиальных клеток почек α -актинином, и др.). Последующее разрушение ткани может приводить к экспрессии неоантигенов (измененных аутоантигенов) и образованию новых иммунных комплексов [42, 151, 154–156].

Формирование отложений ААТ в различных органах с последующим их воспалением и разрушением определяется локализацией соответствующего аутоантигена [157].

4. За последние двадцать лет многими авторами в исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что некоторые моноклональные и поликлональные ААТ к нДНК класса IgG больных и мышинных моделей СКВ способны проникать в различные клетки и ядра (почек, селезенки, сердца, печени, крови и др.) и индуцировать их морфологические и функциональные нарушения. При этом у здоровых животных появляются признаки СКВ (протеинурия, нефрит, гиперклеточность клубочков почек и т. д.) [48, 49]. Кроме того, внутриядерные отложения Ig наблюдаются прямой иммунофлюоресценцией в почках, коже и других органах у 5–30% больных СКВ с активными проявлениями заболевания [157].

Показано, что некоторые патологические IgG к нДНК, связываясь с рецепторами цитоплазматической мембраны, остаются на поверхности клеток, что может приводить к нарушению функций клеточной мембраны и/или активации комплемента с последующим лизисом клеток-мишеней (комплемент-зависимая цитотоксичность). Другие субпопуляции патологических ААТ к нДНК проникают в клетки и связываются с цитоплазматическими или/и ядерными структурами [40, 158]. Авторами высказано предположение, что патологические ААТ к ДНК взаимодействуют с разными рецепторами/структурами клеточной мембраны, что опосредовано геометрией связывания Ig с рецепторами, и биологический результат связывания с одним типом рецепторов приводит к проникновению Ig в клетку, а с другим типом рецепторов приводит к отмене этого проникновения.

Показано, что проникновение *in vitro* IgG к ДНК в клетку и в ядро – энергозависимый процесс, на который влияют температура и время инкубации, – не вызвано пассивной диффузией, а является активным процессом; не вызвано пиноцитозом; опосредовано антигенсвязывающим регионом молекул IgG (V_H -CDR3), которые взаимодействуют с конститутивными компонентами клеточной поверхности или с экзогенными антигенами, ассоциированными с клеточной мембраной [159–161].

Возможный механизм проникновения в клетку ААТ к ДНК через Fc-рецептор, предложенный Alarcon-Segovia и др. [162], в настоящее время подвергается сомнению, так как F(ab)₂'-фрагменты патологических ААТ способны проникать в клетку и локализоваться в ядре [48, 160]. Кроме того, F(ab)₂'-, Fab-фрагменты и пептиды на основе комбинации V_H -CDR2 и V_H -CDR3 этих ААТ, действуют как векторы для доставки в ядро ковалентно пришитых макромолекул (белков и генов) [89, 163].

Некоторые исследователи продемонстрировали, что прохождение одних ААТ к ДНК в клетку опосредовано взаимодействием ААТ с ДНК, находящейся на поверхности клеток, тогда как для других ААТ к ДНК ДНК клеточной поверхности не играет важной роли во взаимодействии ААТ с клетками, так как после обработки клеток и/или ААТ ДНКазой ААТ не утрачивают способности связываться и/или проникать в клетки [40, 161, 164]. На моноклональных ААТ к ДНК мышинных моделей СКВ и поликлональных ААТ к ДНК больных СКВ было показано, что они связываются с белками клеточной поверхности, имеющими молекулярную массу от 20–28 до 150–180 кДа [164, 165]. Результаты исследований Yanase и др. [166] показали, что проникновение в клетку ААТ к ДНК инициируется взаимодействием этих ААТ с мембранным белком с молекулярной массой 110 кДа, который был идентифицирован как миозин 1. Seddiki и др. [167] обнаружили, что IgG к нДНК, проникающие в клетки, реагируют с 50 кДа белком цитоплазматической мембраны – калретикулином.

ААТ к ДНК, преодолев цитоплазматическую мембрану, могут локализоваться в эндосомах, рибосомах, комплексе Гольджи, эндоплазматическом ретикулуме, рибосомах, ядерных порах и в ядре [160]. Обнаружено, что часть проникших в клетку ААТ к ДНК далее локализуется в ядре, а часть возвращается на клеточную мембрану. Значимость этого явления не выяснена, но авторами высказано предположение, что эти ААТ могут выступать как неоантигены для Ig или Т-клеточной активации с последующим усилением воспалительного процесса [166]. Возможно, что малая часть ААТ деградирует в цитоплазме [160].

Показана ассоциация ААТ к ДНК в ядре с конденсированным хроматином [40, 160].

В литературе имеются сведения о том, что проникшие в клетку ААТ к нДНК взаимодействуют с внутриклеточными компонентами и влияют на внутриклеточные процессы и клеточный цикл: ингибируют транскрипцию, трансляцию, ферментативную активность, транспорт белков в ядро, митоз, апоптоз, трансформацию клеток [48, 160]. Некоторые ААТ к ДНК *in vitro* ингибируют синтез ДНК и РНК, тогда как другие, незначительно отличающиеся специфич-

ностью к конформации нДНК, усиливая синтез ДНК, не влияют на синтез РНК [168].

В некоторых случаях проникновение ААТ в клетки связано с индукцией или супрессией апоптоза клеток [169]. Отмечено, что некоторые ААТ к ДНК в цитоплазме реагируют с ДНКазой 1 и ингибируют ее энзиматическую активность *in vitro* и *in vivo*, таким образом, блокируя апоптоз и приводя к гиперклеточности клубочков почек [157, 166].

Sun и др. [170] приводят данные о том, что моноклональные IgG к ДНК мыши (MRL-lpr/lpr модель СКВ) проникают *in vitro* в клетки различных линий, взаимодействуют с аргинин-глицин-обогащенным С-концевым доменом гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина А2 (hnRNP А2), который связывает РНК и принимает участие в процессах транскрипции, процессинге, трансляции и транспорте мРНК в цитоплазму, а также в регуляции экспрессии генов. Связывание ААТ с hnRNP А2 увеличивает его метилирование протеин-аргинин-метил-трансферазой 1, что приводит к изменению экспрессии клетками цитокинов и развитию СКВ. Ранее авторами было показано, что эти СКВ-ААТ к нДНК в культуре мононуклеарных клеток человека стимулируют продукцию цитокинов этими клетками [171].

Исследованиями *in vitro* группой авторов под руководством Ruiz-Argüelles [172] продемонстрировано, что проникновение моноклональных мышинных и поликлональных человеческих IgG СКВ к ДНК в нормальные периферические мононуклеарные клетки крови человека приводит к их активации и индуцирует экспрессию клеточных антигенов, характерных для апоптоза. В дальнейших исследованиях авторами [173–175] было показано, что проникновение мышинных моноклональных IgG к нДНК в ядро лимфоцитов приводит к их апоптозу. Авторы предполагают, что ААТ, проникнув в клетку, взаимодействуют с ДНК или с ДНК-ассоциированными структурами и белками и запускают апоптоз известными или новыми механизмами, а ААТ, оседаемые на цитоплазматической мембране клеток, могут запускать сигналы, активирующие один или более известных путей апоптоза.

Böhm [176] при исследовании фагоцитоза полиморфно-ядерными клетками убитых периферических мононуклеарных клеток крови или их ядер, преинкубированных с сывороткой с высоким содержанием IgG к нДНК, обнаружила, что IgG, достигшие ядра, ингибируют энзиматическое его расщепление и приводят к образованию LE клеток, характерных для СКВ.

Исследования *in vitro* влияния двух моноклональных мышинных (2С10 и Н241) и поликлональных ААТ к нДНК класса IgG больных СКВ на скорость окислительного расщепления нДНК показали, что ААТ в сайте связывания с ДНК значительно усиливают ее разрушение гидроксил-радикалами [177, 178]. ААТ к нДНК 2С10 взаимодействует с дА-дТ парами двунитевых участков нДНК в малой канавке. ААТ Н241 реагирует преимущественно с дГ-дЦ парами в большой и малой канавках ДНК. Возможно, что СКВ-ААТ к нДНК способствуют окислительному разрушению нДНК изменением ее структуры, делая доступным для гидроксил-радикалов сайты расщепления.

Исходя из вышеописанного, можно предположить, что в популяции патологических ААТ к нДНК класса IgG существует несколько субпопуляций ААТ,

которые отличаются механизмом взаимодействия с клеткой, способом проникновения в клетку и влиянию на внутриклеточные процессы.

3. Аутоантитела к ДНК с ДНК-гидролизующей активностью

В исследованиях последнего двадцатилетия открыта новая функция антител (АТ) – способность катализировать различные биохимические реакции, то есть выступать в роли биологических катализаторов. По аналогии с ферментами (англ. enzyme) такие АТ были названы абзимы (от англ. **antibody enzyme**) или каталитические АТ (КАТ).

В 40-х годах прошлого столетия Лайнус Полинг высказал предположение о возможности существования АТ, обладающих ферментативной активностью, однако, несмотря на поразительное сходство в процессах взаимодействия, принципиальным отличием АТ от ферментов является то, что АТ с высокой специфичностью связывают стабильные антигены, а ферменты проявляют максимальную аффинность к высокоэнергетическому нестабильному переходному состоянию катализируемой ими реакции [179, 180]. Jenks в 1969 г. высказал идею о том, что АТ, полученное иммунизацией стабильным аналогом переходного состояния соответствующей реакции, имитирующим его электронную и стерическую структуру, будет проявлять каталитические функции, а активный центр может содержать структурные элементы, подобные таковым для фермента-аналога [181, с. 288]. Эта идея явилась основой для получения в дальнейшем искусственных КАТ.

В 1986 г. одновременно и независимо двумя группами Lerner [182] и Schultz [183] путем иммунизации аналогами переходных состояний удалось получить моноклональные АТ, специфически катализирующие гидролиз карбонатов и эфиров. В дальнейшем исследования катализа под действием АТ получили стремительное развитие, и на сегодняшний день описано более 100 моноклональных абзимов, катализирующих самые разные химические и биохимические превращения, полученные как иммунизацией гаптенами – стабильными аналогами переходных состояний, так и с помощью других подходов.

Впервые каталитическая активность природных абзимов класса IgG, гидролизующих вазоактивный интестинальный пептид, была обнаружена в 1989 г. группой Paul у больных бронхиальной астмой, а также у некоторых людей, которые испытывали регулярные физические нагрузки [184]. Позже группой А.Г. Габимова в сыворотках крови больных с различными аутоиммунными нарушениями, такими, как СКВ, ревматоидный артрит и системная склеродермия, среди ААТ к нДНК были обнаружены IgG, которые обладали ДНК-гидролизующей активностью [185]. Дальнейшие исследования показали, что абзимы разных классов Ig образуются и при других заболеваниях: аутоиммунном тиреоидите, полиартрите [186, 187], рассеянном склерозе [188], лимфопролиферативных заболеваниях [189, 190], при различных формах вирусного гепатита (А, В, С и дельта) [191], при СПИДе и лейкемии [192], гнойно-воспалительных заболеваниях [193], экспериментальных мышинных аутоиммунных моделях [194], гемофилии [195] и т. д., а также в молоке и сыворотке крови у здоровых по медицинским показаниям рожениц [196, 197].

Спектр катализируемых природными КАТ реакций разнообразен. В настоящее время известны природные абзимы с протеолитической, нуклеазными, фосфатазной, гиалуронидазной, амилитической, протеинкиназной и пероксидазной активностями. Параллельно с этими наблюдениями был разработан набор жестких критериев, применение которых позволило отнести наблюдаемую каталитическую активность антителам, а не эндогенным ферментам.

Согласно сложившимся представлениям, наличие в крови абзимов является четким признаком протекания в организме аутоиммунных процессов.

3.1. Причины возникновения природных аутоантител с нуклеазной активностью. Основные механизмы генерации абзимов к настоящему времени хорошо изучены в экспериментах с моноклональными АТ. Однако возможность их реализации и причины возникновения природных абзимов в условиях поликлонального (ауто)иммунного ответа представляются неодинаковыми.

1. КАТ могут вырабатываться по пути, аналогичному для искусственных абзимов, индуцированных аналогами переходных состояний, когда какой-либо нативный или частично измененный собственный компонент организма (белок, ДНК, РНК, нуклеопротеид, количество которых значительно увеличивается при аутоиммунных заболеваниях и беременности), субстрат фермента, или компоненты окружающей среды (пищи, вирусов, бактерий) могут выполнять роль гаптена, напоминая переходное состояние ферментативного превращения [198–201].

2. Генерация природных абзимов может быть обусловлена функционированием идиотипической сети. Так как в организме постоянно присутствуют «естественные» ААТ к ферментам, то возникающие изменения в идиотипической сети могут приводить к индукции каталитической активности. Вероятно, продукция абзимов в высоких концентрациях в крови здоровых людей подавляется за счет равновесия в идиотипической сети. У больных аутоиммунными заболеваниями нарушение этой сети может приводить к накоплению свободных абзимов, не связанных в комплексы идиотип – антиидиотип, и увеличению их концентрации.

А.Г. Габибов и др. [202–204] выдвинули гипотезу о возникновении природных ДНК-гидролизующих антител при аутоиммунном процессе (системной склеродермии, СКВ, ревматоидном артрите и др.), согласно которой ДНК-гидролизующие АТ являются антиидиотипическими к топоизомеразе 1, одному из основных ферментов метаболизма ДНК. По данным работ Ruscetti и др. [205] и Yeh и др. [206], ААТ с ДНКазной активностью при СКВ являются антиидиотипами к ДНКазе 1. Например, показано, что иммунизация кроликов ДНКазой I, ДНКазой II, панкреатической РНКазой А или комплексами ДНК или РНК с метилированным бычьим сывороточным альбумином во всех случаях приводит к продукции антител с нуклеазной активностью [201]. При исследовании зависимости уровня ДНКазной активности Ig пациентов с хирургической инфекцией от вида микроорганизма, вызвавшего патологический процесс, было обнаружено, что средний уровень активности у лиц, от которых высеивался золотистый стафилококк (наличие ДНКазной активности является его видо-

вым признаком), был выше, чем у больных, от которых высеивалась микрофлора без ДНКазной активности [193].

3. Каталитическая активность в молекуле Ig может появиться в результате взаимодействия АТ с каким-либо кофактором (например, ионами металлов). Нуклеазная активность абзимов зависит от двухвалентных катионов, в первую очередь магния [207–209]. В результате связывания металла или иного кофактора спектр каталитической активности поликлональных Ig может значительно расширяться.

Однако окончательно вопрос о причинах продукции природных аутоантител с нуклеазной активностью в настоящее время не решен. Вероятно, все перечисленные механизмы индукции абзимов к нуклеиновым кислотам реализуются одновременно у больных аутоиммунными и некоторыми вирусными заболеваниями. Любой из этих путей может, вероятно, привести к возникновению АТ с нуклеазной активностью, что, по-видимому, и проявляется в гетерогенности их ферментативных свойств. Например, используя различные виды жидкостной хроматографии, нами были получены из сыворотки крови больных СКВ с дебютом заболевания четыре субпопуляции ААТ к нДНК класса IgG с ДНК-гидролизующей активностью, отличающиеся по способности их вытеснения с аффинной матрицы (нДНК-целлюлозы) различными элюентами и гетерогенные по заряду [210]. Свойства ДНКазной активности этих АТ отличаются от свойств панкреатических и сывороточных ДНКаз. Несмотря на то, что полученные субфракции природных абзимов к ДНК катализируют те же реакции, что и ДНКазы и топоизомеразы, они существенно отличаются от последних во многом, особенно высоким сродством к субстрату и низкой скоростью реакции.

Возможно, что существуют и другие причины, приводящие к образованию природных КАТ с нуклеазной активностью.

3.2. Биологическая роль ДНК-гидролизующих аутоантител к ДНК. Вопрос о биологической роли природных абзимов пока остается открытым. Так как появление всех типов обнаруженных аутоабзимов сопряжено, как правило, с аутоиммунными реакциями, то абзимы могут являться дополнительным звеном в развитии патологического процесса при аутоиммунных заболеваниях и могут служить важным клинико-диагностическим показателем вида и стадии заболевания. С другой стороны, напротив, образование КАТ может являться запрограммированным компенсаторным механизмом и ААТ участвуют в элиминации аутоагрессивных Т-клеточных клонов путем апоптоза, способствуя улучшению состояния больных. Но нельзя исключать того, что при одних заболеваниях КАТ могут играть положительную роль, а при других – отрицательную.

Опубликованы экспериментальные данные, свидетельствующие о том [201, 211–215], что некоторые ААТ к ДНК с ДНКазной активностью у больных СКВ, лимфопролиферативными заболеваниями, рассеянным склерозом, ревматоидным артритом и у мышинных моделей СКВ обладают цитотоксичностью, которая отменяется после преинкубации ААТ с нДНК из сыворотки крови того же больного. ААТ, проникая в цитоплазму и ядро клеток трансформированных

линий и индуцируя *in situ* межнуклеосомальную фрагментацию ДНК, вызывают апоптоз клеток. Обнаруженная биологическая активность абзимов к ДНК, вероятно, вносит значительный вклад в развитие и/или ухудшение аутоиммунной патологии. Кроме того, абзимы могут контролировать уровень циркулирующих аутоантигенов, следовательно, и тяжесть аутоиммунных заболеваний. Таким образом, можно высказать предположение о регуляторной роли КАТ при нарушениях работы иммунной системы. Несмотря на интенсивные исследования, механизмы реализации патологических свойств ДНК- и РНК-абзимов и их клиническое значение пока остаются невыясненными.

При исследовании ДНК-гидролизующей активности IgG к нДНК четырех субпопуляций, полученных из сыворотки крови больных СКВ, нами было установлено и с помощью метода атомно-силовой микроскопии показано, что для ДНКазной активности антител к нДНК характерен непротессивный механизм действия, то есть после разрыва фосфодиэфирной связи антитело-фермент остается связанным с ДНК. Выдвинуто положение, что в активном антигенсвязывающем центре абзимы имеют два участка: первый – «якорная площадка», которая обуславливает специфичность взаимодействия антител с молекулой ДНК, и второй – активный центр, ответственный за проявление энзиматической активности [209, 210]. Принимая во внимание полученные нами результаты и литературные данные, можно высказать предположение о том, что разные субпопуляции ААТ к нДНК с ДНК-гидролизующей активностью могут иметь разное происхождение и выполнять разные функции.

Так как при СКВ снижена активность сывороточных ДНКаз [141, 216], то вероятно некоторые из них могут выполнять компенсаторную функцию, взяв на себя роль нуклеаз. АТ с ДНКазной активностью могут выполнять метаболическую и защитную функцию в организме при СКВ. По-видимому, абзимы к ДНК могут участвовать в утилизации нуклеосомной ДНК апоптотических клеток после их поглощения макрофагами. Учитывая тот факт, что ААТ могут проникать в клетку и ядро, ДНК-гидролизующие ААТ к нДНК, обладающие непротессивным механизмом действия, могут участвовать в репликации, репарации и рекомбинации ДНК, а также в процессах пролиферации и апоптоза клеток. Активность абзимов к ДНК может модулироваться состоянием клетки. Не исключено, что в отличие от обычных ферментов, природные абзимы класса IgG могут быть антителами с уникальным гидролитическим центром.

Так как КАТ были обнаружены в молоке и крови здоровых рожениц [208], что является фактом индукции абзимов в здоровом организме, то авторы полагают, что у беременных женщин существует определенного рода специфическая «иммунопамять», которая аккумулирует во время беременности всю совокупность данных о компонентах окружающей среды, которые могут быть потенциально вредными для новорожденного. Учитывая особую роль АТ материнского молока в защите новорожденных от всевозможных вредных факторов окружающей среды, сделано предположение, что абзимы молока выполняют защитную функцию от поражения младенцев вирусами и бактериями [217].

Thomas и др. [218, 219] выдвинута идея об участии абзимов в метаболизме организма. Если АТ косвенно включены в механизм транспорта катаболитов и метаболитов для облегчения их фагоцитоза и деградации, то абзимы могут

прямо участвовать в механизмах катаболизма, проводя прямой гидролиз этих веществ. Клетки растений и прокариот в ответ на изменение окружающей среды изменяют свой метаболизм через модификации генов. У млекопитающих только иммунная система может быстро реагировать и подвергаться биохимическим модификациям в ответ на изменения окружающей среды, например, индукцией АТ, которые проявляют различные активности, в том числе и ферментативные.

Если учесть все изложенные выше соображения, то можно предположить, что КАТ являются дополнительным механизмом адаптации млекопитающих. В результате иммунная система осуществляет не только защиту от всевозможных инфекций, но ее отдельные звенья могут также принимать участие в метаболизме и различных регуляторных механизмах организма. Вероятно, в каталитической активности абзимов могут быть заложены дополнительные, резервные энзиматические возможности организма, появление которых может происходить только в особых условиях (беременности, аутоиммунных заболеваниях или других, еще не обнаруженных, специфических случаях) и обеспечивает такие активности, которых нет у ферментов. Не исключена и возможность того, что каталитическая активность абзимов – это побочный результат функционирования иммунной системы. Поэтому изучение природных абзимов представляет большой интерес, а выявление возможной физиологической, патофизиологической и регуляторной роли абзимов может способствовать более глубокому пониманию механизмов возникновения аутоиммунного ответа, поможет изучить иммунологические особенности аутоиммунных заболеваний, скрытые возможности иммунной системы и расширить представления о метаболизме нуклеиновых кислот в организме человека [199].

Заключение

Более 45 лет назад в крови больных СКВ среди ААТ были идентифицированы ААТ класса IgG, которые связывались с нДНК, участвующие в патогенезе этого аутоиммунного заболевания. Определение их титра в настоящее время имеет важное диагностическое и прогностическое значение, а лечение СКВ основано на элиминации ААТ к ДНК из организма больного. Поскольку причины повышения уровня ААТ к ДНК в крови и возникновения СКВ до сих пор не известны, то исследования ААТ к ДНК получили широкое распространение.

Изучению как ДНК-связывающих, так и ДНК-гидролизующих ААТ посвящено большое количество работ. Многими исследователями признается тот факт, что именно IgG к нДНК ответственны за развитие заболевания, тогда как относительно роли ДНК-гидролизующих ААТ к ДНК однозначного ответа нет. Механизмы реализации патологических свойств абзимов к ДНК и их клиническое значение пока остаются невыясненными. Нельзя исключать того, что при одних заболеваниях КАТ могут играть положительную роль, а при других – отрицательную. Также до сих пор среди исследователей нет единого мнения о происхождении, свойствах, структуре, механизмах действия, биологической роли ААТ к нДНК при СКВ, в том числе обладающих нуклеазной активностью. Все полученные данные (иммунохимические, ферментативные свойства АТ) говорят в пользу того, что популяция IgG к нДНК гетерогенна и с увели-

чением истории заболевания субпопуляционный состав этих ААТ может расширяться, однако о составе этих фракций среди авторов также нет общего мнения.

Данный обзор литературы показывает важность исследований ААТ к ДНК. Богатство наших знаний об ААТ к ДНК будет способствовать пониманию механизмов их происхождения и роли в развитии СКВ и других аутоиммунных заболеваний, дает возможность по-новому оценить процесс становления и развития иммунного ответа, и т. д.

Summary

T.A. Nevzorova, V.G. Vinter. The origin and biological role of autoantibodies to DNA.

Autoantibodies to DNA are characterized with many autoimmune human diseases by the increased content in the blood of patients. The literature data about triggers and mechanisms which lead to the production of autoantibodies to DNA are systematized. The role of autoantibodies to DNA in the pathogenesis of the major autoimmune disease – systemic lupus erythematosus (SLE) is examined and discussed. Conditions and mechanisms by which pathologic autoantibodies to DNA act with SLE are described. Basic hypothesis about the possible mechanisms of induction and of accumulation in the body of autoantibodies to DNA with nuclease activity are given. Their biological role is discussed.

Литература

1. *Christen U., von Herrath M.G.* Initiation of autoimmunity // *Curr. Opin. Immunol.* – 2004. – V. 16. – P. 759–767.
2. *Lacroix-Desmazes S., Kaveri S.V., Mouthon L. et al.* Self-reactive antibodies (natural autoantibodies) in healthy individuals // *J. Immunol. Methods.* – 1998. – V. 216. – P. 117–137.
3. *Сидорик Л.Л.* Белковой синтез и аутоиммунитет // *Биополимеры и клетка.* – 1992. – Т. 8, № 4. – С. 3–19.
4. *Dighiero G., Rose N.R.* Critical self-epitopes are key to the understanding of self-tolerance and autoimmunity // *Immunol. Today.* – 1999. – V. 20, No 9. – P. 423–428.
5. *Bongu A., Chang E., Ramsey-Goldman R.* Can morbidity and mortality of SLE be improved? // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2002. – V. 16, No 2. – P. 313–332.
6. *Gill J.M., Quisel A.M., Rocca P.V., Walters D.T.* Diagnosis of systemic lupus erythematosus // *Am. Fam. Physician.* – 2003. – V. 68. – P. 2179–2186.
7. *Scolding N.J., Joseph F.G.* The neuropathology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus // *Neuropathology & Applied Neurobiology.* – 2002. – V. 28, No 3. – P. 173–189.
8. *Keane M.P., Lynch III J.P.* Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus // *Thorax.* – 2000. – V. 55. – P. 159–166.
9. *Wajed J., Ahmad Y., Durrington P.N., Bruce I.N.* Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus – proposed guidelines for risk factor management // *Rheumatology.* – 2004. – V. 43. – P. 7–12.
10. *Cameron J.S.* Lupus nephritis // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – V. 10. – P. 413–424.
11. *Lioussis S.-N.C., Zouali M.* B lymphocyte selection and survival in systemic lupus // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2004. – V. 133. – P. 72–83.

12. *Ceppellini R., Polli E., Celada F.* A DNA-reacting factor in serum of a patient with lupus erythematosus diffuses // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1957. – V. 96. – P. 572–574.
13. *Holborow J., Weir D.M., Johnson G.D.* A serum factor in lupus erythematosus with affinity for tissue nuclei // *BMJ.* – 1957. – V. 2. – P. 732–724.
14. *Robbins W.C., Holman H.R., Deicher H., Kunkel H.G.* Complement fixation with cell nuclei and DNA in lupus erythematosus // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1957. – V. 96. – P. 575–579.
15. *Poverenny A.M., Sainko A.S., Kreier V.G., Nasonova V.A.* Interactions of protein (antibodies) with the deoxyribonucleic acid molecule // *Nature.* – 1966. – V. 211, No 55. – P. 1297–1298.
16. *Rubin R.L., Carr R.I.* Anti-DNA activity of IgG F(ab)₂ from normal human serum // *J. Immunol.* – 1979. – V. 122. – P. 1604–1607.
17. *Семёнов М.В.* Антигены ядра, выявляемые человеческими аутоантителами // *Цитология.* – 1990. – Т. 32, № 10. – С. 965–976.
18. *Воробьёва С.И.* Аутоиммунные реакции как показатель неблагоприятного воздействия промышленных ядов // *Журн. гигиены, эпидемиологии, микробиологии и иммунологии.* – 1980. – № 4. – С. 438–444.
19. *Quan C.P., Watanabe S., Pamonsinlapatham P., Bouvet J-P.* Different dysregulations of the natural antibody repertoire in treated and untreated HIV-1 patients // *J. Autoimmun.* – 2001. – V. 17. – P. 81–87.
20. *Singh S., du Bois R.* Autoantibodies in cryptogenic fibrosing alveolitis // *Respir. Res.* – 2001. – V.2. – P. 61–63.
21. *Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* – 1982. – V. 25. – P. 1271–1277.
22. *Hochberg M.C.* Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* – 1997. – V. 40. – P. 1725.
23. *Okamura M., Kanayama Y., Amastu K. et al.* Significance of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for antibodies to double stranded and single stranded DNA in patients with lupus nephritis: correlation with severity of renal histology // *Ann. Rheum. Dis.* – 1993. – V. 52. – P. 14–20.
24. *Arbuckle M.R., James J.A., Kohlhase K.F. et al.* Development of anti-dsDNA autoantibodies prior to clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus // *Scand. J. Immunol.* – 2001. – V. 54. – P. 211–219.
25. *Cortes-Hernandez J., Ordi-Ros J., Labrador M. et al.* Antihistone and anti-double-stranded deoxyribonucleic acid antibodies are associated with renal disease in systemic lupus erythematosus // *Am. J. Med.* – 2004. – V. 116. – P. 165–173.
26. *Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al.* Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus // *Medicine (Baltimore).* – 1993. – V. 72, No 2. – P. 113–124.
27. *Bootsma H., Spronk P.E., Ter Borg E.J. et al.* The predictive value of fluctuations in IgM and IgG class anti-dsDNA antibodies for relapses in systemic lupus erythematosus. A prospective long term observation // *Ann. Rheum. Dis.* – 1997. – V. 56. – P. 661–666.
28. *Сулаева Н.И., Лекаш И.В., Поверенный А.М.* Иммуноглобулины приобретают способность взаимодействовать с ДНК после хроматографирования на QAE-сефадексе // *Биохимия.* – 1986. – Т. 51, № 4. – С. 574–578.

29. *Лекаш И.В., Поверенный А.М.* Антитела к ДНК в препаратах иммуноглобулинов и сыворотках крови здоровых людей находятся в свободном и связанном состояниях // Молекулярная биология. – 1996. – Т. 30, № 3. – С. 707–713.
30. *Williams W.M., Isenberg D.A.* A cross-sectional study of anti-DNA antibodies in the serum and IgG and IgM fraction of healthy individuals, patients with systemic lupus erythematosus and their relatives // *Lupus*. – 1996. – V. 5. – P. 576–586.
31. *Pisetsky D.S.* Specificity and immunochemical properties of antibodies to bacterial DNA // *Methods*. – 1997. – V. 11. – P. 55–61.
32. *Gilbert D., Brard F., Jovelin F., Tron F.* Do naturally occurring autoantibodies participate in the constitution of the pathological B-cell repertoire in systemic lupus erythematosus // *J. Autoimmun.* – 1996. – V. 9. – P. 247–257.
33. *Kasjanov A., Cebecauer L., Balaz V.* Antibodies against ss-DNA in persons of various age // *Mech. Ageing Dev.* – 1984. – V. 28. – P. 289–295.
34. *Xavier R.M., Yamauchi Y., Nakamura M. et al.* Antinuclear antibodies in healthy aging people: a prospective study // *Mech. Ageing Dev.* – 1995. – V. 78. – P. 145–154.
35. *Pisetsky D.S.* Antibody responses to DNA in normal immunity and aberrant immunity // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 1998. – V. 5, No 1. – P. 1–6.
36. *Hahn B.H.* Antibodies to DNA // *New Engl. J. Med.* – 1998. – V. 338, No 7. – P. 1359–1368.
37. *Sehgal V., Ali R.* Naturally occurring anti-native DNA antibodies in SLE binding Z-DNA // *Indian J. Med. Res.* – 1990. – V. 92. – P. 158–162.
38. *Lafer E.M., Valle R.P., Moller A. et al.* Z-DNA-specific antibodies in human systemic lupus erythematosus // *J. Clin. Invest.* – 1983. – V. 71, No 2. – P. 314–321.
39. *Witte T., Hartung K., Sachse C. et al.* IgM anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus: negative association with nephritis // *Rheumatol. Int.* – 1998. – V. 18. – P. 85–91.
40. *Koren E., Koscec M., Wolfson-Reichlin M. et al.* Murine and human antibodies to native DNA that cross-react with the A and D SnRNP polypeptides cause direct injury of cultured kidney cells // *J. Immunol.* – 1995. – V. 154. – P. 4857–4864.
41. *Rahman A., Hiepe F.* Anti-DNA antibodies – overview of assays and clinical correlations // *Lupus*. – 2002. – V. 11. – P. 770–773.
42. *Budhai L., Oh K., Davidson A.* An in vitro assay for detection of glomerular binding IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus // *J. Clin. Invest.* – 1996. – V. 98. – P. 1585–1593.
43. *Macanovic M., Hogarth M.B., Lachmann P.J.* Anti-DNA antibodies in the urine of lupus nephritis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – V. 14. – P. 1418–1424.
44. *Witte T., Hartung K., Matthias T. et al.* Association of IgA anti-dsDNA antibodies with vasculitis and disease activity in systemic lupus erythematosus // *Rheumatol. Int.* – 1998. – V. 18. – P. 63–69.
45. *Andrews B.S., Eisenberg R.A., Theofilopoulos A.N. et al.* Spontaneous murine lupus-like syndromes. Clinical and immunopathological manifestations in several strains // *J. Exp. Med.* – 1978. – V. 148. – P. 1198–1215.
46. *Lefkowitz J.B., Kiehl M., Rubenstein J. et al.* Heterogeneity and clinical significance of glomerular-binding antibodies in systemic lupus erythematosus // *J. Clin. Invest.* – 1996. – V. 98. – P. 1373–1380.
47. *Ehrenstein M.R., Cook H.T., Neuberger M.S.* Deficiency in serum immunoglobulin (Ig)M predisposes to development of IgG autoantibodies // *J. Exp. Med.* – 2000. – V. 191, No 7. – P. 1253–1257.

48. *Vlahakos D., Foster M.H., Ucci A.A. et al.* Murine monoclonal anti-DNA antibodies penetrate cells, bind to nuclei, and induce glomerular proliferation and proteinuria in vivo // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1992. – V. 2. – P. 1345–1354.
49. *Madaio M.P., Yanase K., Foster M.H. et al.* Nuclear localization of antibodies. Novel insights into protein translocation and cellular function // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1997. – V. 815. – P. 263–266.
50. *Mason L.J., Ravirajan C.T., Latchman D.S., Isenberg D.A.* A human anti-dsDNA monoclonal antibody caused hyaline thrombi formation in kidneys of “leaky” SCID mice // *Clin. Exp. Immunol.* – 2001. – V. 126. – P. 137–142.
51. *Gripenberg M., Helve T.* Anti-DNA antibodies of IgA class in patients with systemic lupus erythematosus // *Rheumatol. Int.* – 1986. – V. 6. – P. 53–55.
52. *Livneh A., Or G., Many A. et al.* Anti-DNA antibodies secreted by peripheral B cells of lupus patients have both normal and lupus-specific features // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1993. – V. 68, No 1. – P. 68–73.
53. *Rekvig O.P., Moens U., Sundsfjord A. et al.* Experimental expression in mice and spontaneous expression in human SLE of polyomavirus T-antigen. A molecular basis for induction of antibodies to DNA and eukaryotic transcription factors // *J. Clin. Invest.* – 1997. – V. 99. – P. 2045–2054.
54. *Pisetsky D.S.* The antigenic properties of bacterial DNA in normal and aberrant immunity // *Springer Semin. Immunopathol.* – 2000. – V. 22. – P. 153–166.
55. *Dalpeka A.H., Heeg K.* CpG-DNA as immune response modifier // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2004. – V. 294. – P. 345–354.
56. *Ильинских Н.Н.* Нестабильность генома и иммунитет // *Успехи современной биологии.* – 1986. – Т. 102, № 1(4). – С. 25–38.
57. *Moinuddin, Arjumand S., Ali A.* SLE autoantibodies binding to native calf thymus DNA brominated in high salt // *Lupus.* – 1998. – V. 7. – P. 524–529.
58. *Dixit K., Ali R.* Antigen binding characteristics of antibodies induced against nitric oxide modified plasmid DNA // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2001. – V. 1528. – P. 1–8.
59. *Waris G., Alam K.* Immunogenicity of superoxide radical modified-DNA: studies on induced antibodies and SLE anti-DNA autoantibodies // *Life Sciences.* – 2004. – V. 75. – P. 2633–2642.
60. *Cooke M.S., Mistry N., Wood C. et al.* Immunogenicity of DNA damaged by reactive oxygen species – implications for anti-DNA antibodies in lupus // *Free Radic. Biol. Med.* – 1997. – V. 22. – P. 151–159.
61. *Murav'ev R.A., Rogovin V.V.* Chemical bases of nonspecific immunity // *Biology Bulletin.* – 2001. – V. 28, No 3. – P. 230–237.
62. *Box H.C., Dawidzik J.B., Budzinski E.E.* Free radical-induced double lesions in DNA // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – V. 31, No 7. – P. 856–868.
63. *Guetens G., De Boeck G., Highley M. et al.* Oxidative DNA damage: biological significance and methods of analysis // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2002. – V. 39, No 4–5. – P. 331–457.
64. *Evans M.D., Dizdaroglu M., Cooke M.S.* Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance // *Mutat. Res.* – 2004. – V. 567. – P. 1–61.
65. *Ahsan H., Ali A., Ali R.* Oxygen free radicals and systemic autoimmunity // *Clin. Exp. Immunol.* – 2003. – V. 131. – P. 398–404.
66. *Waszczykowska E., Robak E., Wozniacka A. et al.* Estimation of SLE activity based on the serum level of chosen cytokines and superoxide radical generation // *Med. Inflamm.* – 1999. – V. 8. – P. 93–100.

67. Ames P.R.J., Alves J., Muret I. et al. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and allied conditions with vascular involvement // *Rheumatology*. – 1999. – V. 38. – P. 529–534.
68. Evans M.D., Cooke M.S., Akil M. et al. Abberant processing of oxidative DNA damage in systemic lupus erythematosus // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – V. 273. – P. 894–898.
69. Maeshima E., Liang X.-M., Otani H. et al. Effect of environmental changes on oxidative deoxyribonucleic acid (DNA) damage in systemic lupus erythematosus // *Arch. Envir. Health*. – 2002. – V. 57, No 5. – P. 425–428.
70. Lunec J., Herbert K., Blount S. et al. 8-Hydroxydeoxyguanosine. A marker of oxidative DNA damage in systemic lupus erythematosus // *FEBS Lett.* – 1994. – V. 348. – P. 131–138.
71. Cadet J., Bellon S., Berger M. et al. Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases // *Biol. Chem.* – 2002. – V. 383. – P. 933–943.
72. Ahmad J., Ashok B.T., Ali R. Detection of oxidative DNA damage by a monoclonal antibody: role of lysyl residues in antigen binding // *Immunol. Lett.* – 1998. – V. 62. – P. 87–92.
73. Ashok B.T., Ali R. Binding of circulating antibodies to reactive oxygen species modified-DNA and detecting DNA damage by a monoclonal antibody probe // *Mech. Ageing Dev.* – 1998. – V. 103. – P. 69–80.
74. Ashok B.T., Ahmad J., Ali R. Immunochemical detection of oxidative DNA damage in cancer and aging using anti-reactive oxygen species modified DNA monoclonal antibody // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 1998. – V. 30. – P. 1367–1377.
75. Moon U.Y., Park S.J., Oh S.T. et al. Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein – Barr virus load in blood // *Arthritis Res. Ther.* – 2004. – V. 6. – P. R295–R302.
76. Waters S.T., McDuffie M., Bagavant H. et al. Breaking tolerance to double stranded DNA, nucleosome, and other nuclear antigens is not required for the pathogenesis of lupus glomerulonephritis // *J. Exp. Med.* – 2004. – V. 199, No 2. – P. 255–264.
77. Servais G., Guillaume M.-P., Dumarey N., Duchateau J. Evidence of autoantibodies to cell membrane associated DNA (cultured lymphocytes): a new specific marker for rapid identification of systemic lupus erythematosus // *Ann. Rheum. Dis.* – 1998. – V. 57. – P. 606–613.
78. Servais G., Daens S., Guillaume M.P. et al. Diagnostic specificities and sensitivities of anti dsDNA, anti membrane DNA and anti nucleosomes autoantibodies // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2001. – V. 61. – P. 61–67.
79. Shoenfeld Y., Krause I., Blank M. New methods of treatment in an experimental murine model of systemic lupus erythematosus induced by idiotypic manipulation // *Ann. Rheum. Dis.* – 1997. – V. 56. – P. 5–11.
80. Jerne N.K. Towards a network theory of the immune system // *Ann. Immunol. (Paris)*. – 1974. – V. 125. – P. 373–389.
81. Fournel S., Muller S. Peptides as DNA mimics: cross-reactivity and mimicry in systemic autoimmune diseases // *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* – 2002. – V. 59. – P. 1280–1284.
82. Kalsi J., Ravirajan C.T., Rahman A., Isenberg D.A. Structure–function analysis and the molecular origins of anti-DNA antibodies in systemic lupus erythematosus [electronic resource]: expert reviews in molecular medicine. – Cambridge University Press, 1999. – www-ermm.cbcu.cam.ac.uk/99000423a.pdf.

83. *Gaynor B., Putterman C., Valadon P., Spatz L. et al.* Peptide inhibition of glomerular deposition of an anti-DNA antibody // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – V. 94. – P. 1955–1960.
84. *Putterman C., Diamond B.* Immunization with a peptide surrogate for double-stranded DNA (dsDNA) induces autoantibody production and renal immunoglobulin deposition // *J. Exp. Med.* – 1998. – V. 188, No 1. – P. 29–38.
85. *Putterman C., Deocharan B., Diamond B.* Molecular analysis of the autoantibody response in peptide-induced autoimmunity // *J. Immunol.* – 2000. – V. 164. – P. 2542–2549.
86. *Deocharan B., Qing X., Beger E., Putterman C.* Antigenic triggers and molecular targets for anti-double-stranded DNA antibodies // *Lupus.* – 2002. – V. 11. – P. 865–871.
87. *Brosh N., Eilat E., Zinger H., Mozes E.* Characterization and role in experimental systemic lupus erythematosus of T-cell lines specific to peptides based on complementarity-determining region-1 and complementarity-determining region-3 of a pathogenic anti-DNA monoclonal antibody // *Immunology.* – 2000. – V. 99. – P. 257–265.
88. *Wun H.-L., Leung D.T.-M., Wong K.-C. et al.* Molecular mimicry: anti-DNA antibodies may arise inadvertently as a response to antibodies generated to microorganisms // *Int. Immunol.* – 2001. – V. 13, No 9. – P. 1099–1107.
89. *Madaio M.P., Naparstek Y.* Structural considerations of autoantibodies // *Lupus.* – 2002. – V. 11. – P. 774–775.
90. *Rekviq O.P., Moens U., Fredriksen K., Traavik T.* Human polyomavirus BK and immunogenicity of mammalian DNA: a conceptual framework // *Methods.* – 1997. – V. 11. – P. 44–54.
91. *Rekviq O.P., Andreassen K., Moens U.* Antibodies to DNA – towards an understanding of their origin and pathophysiological impact in systemic lupus erythematosus // *Scand. J. Rheumatol.* – 1998. – V. 27. – P. 1–6.
92. *Marion T.N., Krishnan M.R., Desai D.D. et al.* Monoclonal anti-DNA antibodies: structure, specificity, and biology // *Methods: A Companion to Methods in Enzymology.* – 1997. – V. 11. – P. 3–11.
93. *Chimenti D., Marchini B., Manzini S. et al.* Induction of anti-DNA antibodies in preauto-immune NZB×NZW F1 mice by immunization with a DNA-DNase I complex // *J. Autoimmun.* – 2000. – V. 15. – P. 9–13.
94. *Kubota T., Watanabe N., Kaneko T. et al.* Activation of autoreactive T cells that help nucleobindin-injected mice produce anti-DNA antibodies // *Immunol. Lett.* – 2001. – V. 75. – P. 111–115.
95. *Koutouzov S., Jovelin F., Brard F. et al.* Comparison of structural characteristics of anti-subnucleosome and anti-DNA monoclonal antibodies derived from lupus mice // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1997. – V. 815. – P. 327–330.
96. *Monestier M.* Autoantibodies to nucleosomes and histone-DNA complexes // *Methods.* – 1997. – V. 11. – P. 36–43.
97. *Datta S.K.* Production of pathogenic antibodies: Cognate interactions between autoimmune T and B cells // *Lupus.* – 1998. – V. 7. – P. 591–596.
98. *Dieker J.W.C., van der Vlag J., Berden J.H.M.* Triggers for anti-chromatin autoantibody production in SLE // *Lupus.* – 2002. – V. 11. – P. 856–864.
99. *Li H., Zhang Y.-Y., Sun Y.-N. et al.* Induction of systemic lupus erythematosus syndrome in BALB/c mice by immunization with active chromatin // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2004. – V. 25, No 6. – P. 807–811.
100. *Cocca B.A., Cline A.M., Radic M.Z.* Blebs and apoptotic bodies are B cell autoantigens // *J. Immunol.* – 2002. – V. 169. – P. 159–166.

101. *Van Nieuwenhuijze A.E.M., van Lopik T., Smeenk R.J.T., Aarden L.A.* Time between onset of apoptosis and release of nucleosomes from apoptotic cells: putative implications for systemic lupus erythematosus // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – V. 62. – P. 10–14.
102. *Agrawal S.* Lupus nephritis: an update on pathogenesis // *J. Indian. Rheumatol. Assoc.* – 2004. – V. 12. – P. 11–15.
103. *Huck S., Deveaud E., Namane A., Zouali M.* Abnormal DNA methylation and deoxycytosine-deoxyguanine content in nucleosomes from lymphocytes undergoing apoptosis // *FASEB J.* – 1999. – V. 13. – P. 1415–1422.
104. *Eivazova E.R., McDonnell J.M., Sutton B.J., Staines N.A.* Specificity and binding kinetics of murine lupus anti-DNA monoclonal antibodies implicate different stimuli for their production // *Immunology.* – 2000. – V. 101. – P. 371–377.
105. *Courtney P.A., Crockard A.D., Williamson K. et al.* Increased apoptotic peripheral blood neutrophils in systemic lupus erythematosus: relations with disease activity, antibodies to double stranded DNA, and neutropenia // *Ann. Rheum. Dis.* – 1999. – V. 58. – P. 309–314.
106. *Utz P.J., Gensler T.J., Anderson P.* Death, autoantigen modifications, and tolerance // *Arthritis Res.* – 2000. – V. 2. – P. 101–114.
107. *Gordon C., Salmon M.* Update on systemic lupus erythematosus: autoantibodies and apoptosis // *Clinical Medicine.* – 2001. – V. 1, No 1. – P. 10–14.
108. *Funauchi M., Sugiyama M., SukYoo B. et al.* A possible role of apoptosis for regulating autoreactive responses in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* – 2001. – V. 10. – P. 284–288.
109. *Stefanec T.* Endothelial apoptosis: the missing link between atherosclerosis and SLE? // *Blood.* – 2004. – V. 103, No 10. – P. 3608–3609.
110. *Mevorach D., Zhou J.L., Song X., Elkon K.B.* Systemic exposure to irradiated apoptotic cells induces autoantibody production // *J. Exp. Med.* – 1998. – V. 188, No 2. – P. 387–392.
111. *Salmon M., Gordon C.* The role of apoptosis in systemic lupus erythematosus // *Rheumatology.* – 1999. – V. 38. – P. 1177–1183.
112. *Walport M.J.* Lupus, DNase and defective disposal of cellular debris // *Nature Genetics.* – 2000. – V. 25. – P. 135–136.
113. *Yung R., Kaplan M., Ray D. et al.* Autoreactive murine Th1 and Th2 cells kill syngeneic macrophages and induce autoantibodies // *Lupus.* – 2001. – V. 10. – P. 539–546.
114. *Stuart L., Hughes J.* Apoptosis and autoimmunity // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – V. 17. – P. 697–700.
115. *Lorenz H.-M., Herrmann M., Winkler T. et al.* Role of apoptosis in autoimmunity // *Apoptosis.* – 2000. – V. 5. – P. 443–449.
116. *Utz P.J., Hottelet M., Schur P.H., Anderson P.* Proteins phosphorylated during stress-induced apoptosis are common targets for autoantibody production in patients with systemic lupus erythematosus // *J. Exp. Med.* – 1997. – V. 185, No 5. – P. 843–854.
117. *McHugh N.J.* Systemic lupus erythematosus and dysregulated apoptosis – what is the evidence? // *Rheumatology.* – 2002. – V. 41. – P. 242–245.
118. *Xu H., Li H., Suri-Payer E. et al.* Regulation of anti-DNA B cells in recombination-activating gene-deficient mice // *J. Exp. Med.* – 1998. – V. 188, No 7. – P. 1247–1254.
119. *Spatz L., Iliiev A., Saenko V. et al.* Studies on the structure, Regulation, and pathogenic potential of anti-dsDNA antibodies // *Methods: A Companion to Methods in Enzymology.* – 1997. – V. 11. – P. 70–78.

120. Noorchashm H., Bui A., Li H.-L. *et al.* Characterization of anergic anti-DNA B cells: B cell anergy is a T cell-independent and potentially reversible process // *Int. Immunol.* – 1999. – V. 11, No 5. – P. 765–776.
121. Brard F., Shannon M., Prak E.L. *et al.* Somatic mutation and light chain rearrangement generate autoimmunity in anti-single-stranded DNA transgenic MRL/lpr mice // *J. Exp. Med.* – 1999. – V. 190, No 5. – P. 691–704.
122. Rahman A., Giles I., Haley J., Isenberg D. Systematic analysis of sequences of anti-DNA antibodies – relevance to theories of origin and pathogenicity // *Lupus.* – 2002. – V. 11. – P. 807–823.
123. Meffre E., Schaefer A., Wardemann H. *et al.* Surrogate light chain expressing human peripheral B cells produce self-reactive antibodies // *J. Exp. Med.* – 2004. – V. 199, No 1. – P. 145–150.
124. Dörner T., Foster S.J., Farner N.L., Lipsky P.E. Immunoglobulin kappa chain receptor editing in systemic lupus erythematosus // *J. Clin. Invest.* – 1998. – V. 102. – P. 688–694.
125. Zheng N.-Y., Wilson K., Wang X. *et al.* Human immunoglobulin selection associated with class switch and possible tolerogenic origins for C δ class-switched B cells // *J. Clin. Invest.* – 2004. – V. 113. – P. 1188–1201.
126. Suzuki N., Harada T., Mihara S., Sakane T. Characterization of a germline Vk gene encoding cationic anti-DNA antibody and role of receptor editing for development of the autoantibody in patients with systemic lupus erythematosus // *J. Clin. Invest.* – 1996. – V. 98. – P. 1843–1850.
127. Monestier M., Zouali M. Receptor revision and systemic lupus // *Scand. J. Immunol.* – 2002. – V. 55. – P. 425–431.
128. Verkoczy L.K., Martensson A.S., Nemazee D. The scope of receptor editing and its association with autoimmunity // *Curr. Opin. Immunol.* – 2004. – V. 16. – P. 808–814.
129. Pewzner-Jung Y., Friedmann D., Sonoda E. *et al.* B cell deletion, anergy, and receptor editing in “knock in” mice targeted with a germline-encoded or somatically mutated anti-DNA heavy chain // *J. Immunol.* – 1998. – V. 161. – P. 4634–4645.
130. Sharma A., Isenberg D.A., Diamond B. Crossreactivity of human anti-dsDNA Antibodies to phosphorylcholine: clues to their origin // *J. Autoimmun.* – 2001. – V. 16. – P. 479–484.
131. Elbourne K.B., Keisler D., McMurray R.W. Differential effects of estrogen and prolactin on autoimmune disease in the NZB/NZW F1 mouse model of systemic lupus erythematosus // *Lupus.* – 1998. – V. 7. – P. 420–427.
132. Yap H.-K., Loke K.-Y., Murugasu B., Lee B.-W. Subclinical activation of lupus nephritis by recombinant human growth hormone // *Pediatr. Nephrol.* – 1998. – V. 12. – P. 133–135.
133. Singh R.R., Ebling F.M., Albuquerque D.A. *et al.* Induction of autoantibody production is limited in nonautoimmune mice // *J. Immunol.* – 2002. – V. 169. – P. 587–594.
134. Amital H., Levi Y., Blank M. *et al.* Immunomodulation of murine experimental SLE-like disease by interferon- γ // *Lupus.* – 1998. – V. 7. – P. 445–454.
135. Tyrrell-Price J., Lydyard P.M., Isenberg D.A. The effect of interleukin-10 and interleukin-12 on the in vitro production of anti-double-stranded DNA antibodies from patients with systemic lupus erythematosus // *Clin. Exp. Immunol.* – 2001. – V. 124. – P. 118–125.
136. Mageed R.A., Isenberg D.A. Tumour necrosis factor alpha in systemic lupus erythematosus and anti-DNA autoantibody production // *Lupus.* – 2002. – V. 11. – P. 850–855.

137. *Chen Z., Korolov S.B., Kelsoe G.* Complement C4 inhibits systemic autoimmunity through a mechanism independent of complement receptors CR1 and CR2 // *J. Exp. Med.* – 2000. – V. 192, No 9. – P. 1339–1351.
138. *Zhang W., Winkler T., Kalden J.R., Reichlin M.* Isolation of human anti-idiotypes broadly cross reactive with anti-dsDNA antibodies from patients with systemic lupus erythematosus // *Scand. J. Immunol.* – 2001. – V. 53. – P. 192–197.
139. *Vyse T.J., Kotzin B.L.* Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus // *Annu. Rev. Immunol.* – 1998. – V. 16. – P. 261–292.
140. *Lindqvist A.-K.B., Alarcon-Riquelme M.E.* The Genetics of systemic lupus erythematosus // *Scand. J. Immunol.* – 1999. – V. 50. – P. 562–571.
141. *Tsukumo S.-I., Yasutomo K.* DNaseI in pathogenesis of systemic lupus erythematosus // *Clin. Immunol.* – 2004. – V. 113. – P. 14–18.
142. *Williams W.M., Isenberg D.A.* Naturally occurring anti-idiotypic antibodies reactive with anti-DNA antibodies in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* – 1998. – V. 7. – P. 164–175.
143. *Zhang W., Frank M.B., Reichlin M.* Production and characterization of human monoclonal anti-idiotypic antibodies to anti-dsDNA antibodies // *Lupus.* – 2002. – V. 11. – P. 362–369.
144. *Limaye N., Mohan C.* Pathogenicity of anti-DNA/glomerular autoantibodies – weighing the evidence // *Drug Discovery Today: Disease Models.* – 2004. – V. 1, No 4. – P. 395–403.
145. *Gao Y., Wang P., Tajima A., Matsumura M.* Physical and biological studies on DNA/anti-DNA immune complex formed *in vitro* // *Cytotechnology.* – 1997. – V. 25. – P. 165–171.
146. *Nezlin R.* A quantitative approach to the determination of antigen in immune complexes // *J. Immunol. Methods.* – 2000. – V. 237. – P. 1–17.
147. *Nezlin R., Alarcon-Segovia D., Shoenfeld Y.* Immunochemical determination of DNA in immune complexes present in the circulation of patients with systemic lupus erythematosus // *J. Autoimmun.* – 1998. – V. 11. – P. 489–493.
148. *Nezlin R., Dayan M., Zinger H., Mozes E.* DNA levels in immune complexes circulating in mice with induced systemic lupus erythematosus // *Immunol. Lett.* – 1999. – V. 67. – P. 85–90.
149. *Foster M.H., Cizman B., Madaio M.P.* Biology of Disease. Nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus: immunochemical properties, mechanisms of immune deposition, and genetic origins // *Lab. Invest.* – 1993. – V. 69, No 5. – P. 494–507.
150. *Van Bruggen M.C.J., Kramers C., Walgreen B. et al.* Nucleosomes and histones are present in glomerular deposits in human lupus nephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1997. – V. 12. – P. 57–66.
151. *Rekvis O.P., Kalaaji M., Nossent H.* Anti-DNA antibody subpopulations and lupus nephritis // *Autoimmun. Rev.* – 2004. – V. 3. – P. 1–6.
152. *Swanson P.C., Yung R.L., Blatt N.B. et al.* Ligand recognition by murine anti-DNA autoantibodies. II. Genetic analysis and pathogenicity // *J. Clin. Invest.* – 1996. – V. 97. – P. 1748–1760.
153. *Zeng F.-Q., Yin R.-F., Tan G.-Z. et al.* Characterization of DNA antigens from immune complexes deposited in the skin of patients with systemic lupus erythematosus // *Chin. Med. J.* – 2004. – V. 117. – P. 1066–1071.
154. *Seyger M.M.B., Van Bruggen M.C.J., Hardeman H.K. et al.* Decreased staining of heparan sulfate in non-lesional skin of a subgroup of patients with systemic lupus erythematosus // *Acta Derm. Venereol. (Stockh.)* – 1998. – V. 78. – P. 326–330.

155. Deocharan B., Qing X., Lichauco J., Putterman C. α -Actinin is a cross-reactive renal target for pathogenic anti-DNA antibodies // *J. Immunol.* – 2002. – V. 168. – P. 3072–3078.
156. Chan T.-M., Leung J.K.-H., Ho S.K.-N., Yung S. Mesangial cell-binding anti-DNA antibodies in patients with systemic lupus erythematosus // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – V. 13. – P. 1219–1229.
157. Madaio M.P., Yanase K. Cellular penetration and nuclear localization of anti-DNA antibodies: mechanisms, consequences, implications and applications // *J. Autoimmun.* – 1998. – V. 11. – P. 535–538.
158. Reichlin M., Hahn B., Koren E. Characterization of anti-dsDNA antibodies: cross-reaction with SnRNP polypeptides and cell-binding abilities // *The Immunologist.* – 1995. – V. 3, No 3. – P. 84–88.
159. Foster M.H., Kieber-Emmons T., Ohliger M., Madaio M.P. Molecular and structural analysis of nuclear localizing anti-DNA lupus antibodies // *Immunol. Res.* – 1994. – V. 13. – P. 186–206.
160. Yanase K., Smith R.M., Cizman B. et al. A subgroup of murine monoclonal anti-deoxyribonucleic acid antibodies traverse the cytoplasm and enter the nucleus in a time- and temperature-dependent manner // *Lab. Invest.* – 1994. – V. 71, No 1. – P. 52–60.
161. Abedi-Valugerdi M., Hu H., Moller G. Mercury-induced anti-nucleolar autoantibodies can transgress the membrane of living cells in vivo and in vitro // *Int. Immunol.* – 1999. – V. 11, No 5. – P. 605–615.
162. Alarcon-Segovia D., Ruiz-Arguelles A., Fishbein E. Antibody to nuclear ribonucleoprotein penetrates live human mononuclear cells through Fc receptors // *Nature.* – 1978. – V. 271, No 5640. – P. 67–69.
163. Avrameas A., Ternynck T., Nato F. et al. Polyreactive anti-DNA monoclonal antibodies and a derived peptide as vectors for the intracytoplasmic and intranuclear translocation of macromolecules // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – V. 95. – P. 5601–5606.
164. Chan T.M., Cheng I.K.P. Identification of endothelial cell membrane proteins that bind anti-DNA antibodies from patients with systemic lupus erythematosus by direct or indirect mechanisms // *J. Autoimmun.* – 1997. – V. 10. – P. 433–439.
165. Moscato S., Pratesi F., Bongiorno F. et al. Endothelial cell binding by systemic lupus antibodies: functional properties and relationship with anti-DNA activity // *J. Autoimmun.* – 2002. – V. 18. – P. 231–238.
166. Yanase K., Smith R.M., Puccetti A. et al. Receptor-mediated cellular entry of nuclear localizing anti-DNA antibodies via myosin I // *J. Clin. Invest.* – 1997. – V. 100, No 1. – P. 25–31.
167. Seddiki N., Nato F., Lafaye P. et al. Calreticulin, a potential cell surface receptor involved in cell penetration of anti-DNA antibodies // *J. Immunol.* – 2001. – V. 166. – P. 6423–6429.
168. Van Helden P.D., Van Lill L., Bester A.J., Hoal-Van Helden E. Autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus can affect DNA and RNA synthesis in cultured cells // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1989. – V. 1009, No 2. – P. 137–142.
169. Putterman C. New approaches to the renal pathogenicity of anti-DNA antibodies in systemic lupus erythematosus // *Autoimmun. Rev.* – 2004. – V. 3. – P. 7–11.
170. Sun K.-H., Tang S.-J., Wang Y.-S. et al. Autoantibodies to dsDNA cross-react with the arginine-glycine-rich domain of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2 (hnRNP A2) and promote methylation of hnRNP A2 // *Rheumatology.* – 2003. – V. 42. – P. 154–161.

171. Sun K.-H., Yu C.-L., Tang S.-J., Sun G.-H. Monoclonal anti-double-stranded DNA auto-antibody stimulates the expression and release of IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-a from normal human mononuclear cells involving in the lupus pathogenesis // Immunology. – 2000. – V. 99. – P. 352–360.
172. Portales-Perez D., Alarcon-Segovia D., Llorente L. et al. Penetrating anti-DNA monoclonal antibodies induce activation of human peripheral blood mononuclear cells // J. Autoimmun. – 1998. – V. 11. – P. 563–571.
173. Ruiz-Argüelles A., Alarcón-Segovia D. Novel facts about an old marker: the LE cell // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2001. – V. 61. – P. 31–37.
174. Ruiz-Argüelles A., Perez-Romano B., Llorente L. et al. Penetration of anti-DNA antibodies into immature live cells // J. Autoimmun. – 1998. – V. 11. – P. 547–556.
175. Schmidt-Acevedo S., Perez-Romano B., Ruiz-Argüelles A. 'LE cells' result from phagocytosis of apoptotic bodies induced by antinuclear antibodies // J. Autoimmun. – 2000. – V. 15. – P. 15–20.
176. Böhm I. LE cell phenomenon: nuclear IgG deposits inhibit enzymatic cleavage of the nucleus of damaged cells and support its phagocytic clearance by PMN // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2004. – V. 58. – P. 196–201.
177. Kubota T., Watanabe N., Kanai Y., Stollar B.D. Enhancement of oxidative cleavage of DNA by the binding sites of two anti-double-stranded DNA antibodies // J. Biol. Chem. – 1996. – V. 271, No 11. – P. 6555–6561.
178. Watanabe N., Kubota T., Miyasaka N., Kanai Y. Enhancement of hydroxyl radical DNA cleavage by serum anti-dsDNA antibodies in SLE // Lupus. – 1998. – V. 7. – P. 108–112.
179. Pauling L. Molecular architecture and biological reactions // Chem. Eng. News. – 1946. – V. 24. – P. 1375–1377.
180. Pauling L. Chemical achievement and hope for the future // Am. Sci. – 1948. – V. 36. – P. 51–58.
181. Jenks W.P. Catalysis in Chemistry and Enzymology. – N. Y.: McGraw-Hill, 1969. – P. 288.
182. Tramontano A., Janda K.D., Lerner R.A. Catalytic antibodies // Science. – 1986. – V. 234. – P. 1566–1570.
183. Pollack S.J., Jacobs J.W., Schultz P.G. Selective chemical catalysis by an antibody // Science. – 1986. – V. 234. – P. 1570–1573.
184. Paul S., Volle D.J., Beach C.M. et al. Catalytic hydrolysis of vasoactive intestinal peptide by human autoantibody // Science. – 1989. – V. 244. – P. 1158–1162.
185. Shuster A.M., Gololobov G.V., Kvashuk O.A. et al. DNA hydrolyzing autoantibodies // Science. – 1992. – V. 256. – P. 665–667.
186. Власов А.В., Барановский А.Г., Канышкова Т.Г. и др. Субстратная специфичность ДНК- и РНК-гидролизующих антител из крови больных полиартритом и аутоиммунным тиреоидитом // Молекулярная биология. – 1998. – Т. 32, № 3. – С. 559–569.
187. Paul S., Li L., Kalaga R. et al. Characterization of thyroglobulin-detected and polyreactive catalytic antibodies in autoimmune disease // J. Immunol. – 1997. – V. 159. – P. 1530–1536.
188. Барановский А.Г., Канышкова Т.Г., Могельницкий А.С. и др. Поликлональные антитела из крови и спинномозговой жидкости больных рассеянным склерозом эффективно гидролизуют ДНК и РНК // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 11. – С. 1459–1469.
189. Александрова Е.С. Исследование взаимодействия ДНК-гидролизующих аутоантител из сывороток крови больных лимфопролиферативными заболеваниями с дез-

- оксирибонуклеопротеидами методом аффинной сорбции // Молекулярная биология. – 1996. – Т. 30, № 4. – С. 921–926.
190. *Козырь А.В., Колесников А.В., Яхнина Е.И. и др.* ДНК-гидролизующие антитела при лимфопролиферативных заболеваниях // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1996. – № 2. – С. 204–206.
191. *Барановский А.Г., Матюшин В.Г., Власов А.В. и др.* ДНК- и РНК-гидролизующие антитела из крови больных различными формами вирусного гепатита // Биохимия. – 1997. – Т. 62, № 12. – С. 1590–1599.
192. *Gololobov G.V., Mikhalep S.Y., Starov A.V. et al.* DNA-protein complexes. Natural targets for DNA-hydrolyzing antibodies // Appl. Biochem. Biotechnol. – 1994. – V. 47. – P. 305–315.
193. *Окулич В.К., Сенькович С.А., Косинец А.Н.* Роль факторов агрессии и инвазии микроорганизмов в формировании ферментативной активности IgG, выделенных от больных с хирургической инфекцией // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 2. – С. 97–103.
194. *Ponomarenko N.A., Durova O.M., Vorobiev I.I. et al.* Catalytic antibodies in clinical and experimental pathology: human and mouse models // J. Immunol. Methods. – 2002. – V. 269, No 1–2. – P. 197–211.
195. *Lacroix-Desmazes S., Bayry J., Misra N. et al.* The prevalence of proteolytic antibodies against factor VIII in hemophilia A // New Engl. J. Med. – 2002. – V. 346, No 9. – P. 662–667.
196. *Кит Ю.Я., Семёнов Д.В., Невинский Г.А.* Существуют ли каталитически активные антитела у здоровых людей? // Молекулярная биология. – 1995. – Т. 29, № 4. – С. 893–905.
197. *Бунева В.Н., Кудрявцева А.Н., Гальвита А.В. и др.* Динамика уровня нуклеазной активности антител крови женщины во время беременности и лактации // Биохимия. – 2003. – Т. 68, № 8. – С. 1088–1100.
198. *Генералов И.И., Новиков Д.К.* Поликлональные каталитические антитела и их возможное биологическое значение // Успехи соврем. биологии. – 1998. – Т. 118, № 2. – С. 178–193.
199. *Невинский Г.А., Каньшикова Т.Г., Бунева В.Н.* Природные каталитически активные антитела (абзимы) в норме и при патологии // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 11. – С. 1473–1487.
200. *Nevinsky G.A., Buneva V.N.* Human catalytic RNA- and DNA-hydrolyzing antibodies // J. Immunol. Methods. – 2002. – V. 269. – P. 235–249.
201. *Nevinsky G.A., Buneva V.N.* Catalytic antibodies in healthy humans and patients with autoimmune and viral diseases // J. Cell. Mol. Med. – 2003. – V. 7, No 3. – P. 265–276.
202. *Бронштейн И.Б., Шустер А.М., Громова И.И. и др.* Взаимодействие сывороток крови больных аутоиммунными заболеваниями с экспрессированным фрагментом кДНК топоизомеразы 1 и моноклональными антителами к ферменту // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1990. – Т. 110, № 12. – С. 598–599.
203. *Шустер А.М., Гололобов Г.В., Квашук О.А., Габибов А.Г.* Антиидиотипические и природные каталитически активные антитела // Молекулярная биология. – 1991. – Т. 25, № 3. – С. 593–602.
204. *Bronshtein I.B., Shuster A.M., Gololobov G.V. et al.* DNA-specific antiidiotypic antibodies in the sera of patients with autoimmune diseases // FEBS Lett. – 1992. – V. 314. – P. 259–263.
205. *Puccetti A., Madaio M.P., Bellese G., Migliorini P.* Anti-DNA antibodies bind to Dnase I // J. Exp. Med. – 1995. – V. 181. – P. 1797–1804.

206. *Yeh T.-M., Chang H.-C., Liang C.-C. et al.* Deoxyribonuclease-inhibitory antibodies in systemic lupus erythematosus // *J. Biomed. Sci.* – 2003. – V. 10. – P. 544–551.
207. *Гололобов Г.В., Богомолова А.Э., Ядав Р.П. и др.* Выделение и характеристика каталитических антител к ДНК при системной красной волчанке // *Биохимия.* – 1993. – Т. 58, № 2. – С. 313–318.
208. *Каньшикова Т.Г., Семёнов Д.В., Власов А.В. и др.* ДНК- и РНК-гидролизующие антитела из молока человека и их возможная биологическая роль // *Молекулярная биология.* – 1997. – Т. 31, № 6. – С. 1082–1091.
209. *Невзорова Т.А., Темников Д.А., Винтер В.Г.* Особенности ДНК-гидролизующей активности антител при системной красной волчанке // *Биохимия.* – 2003. – Т. 68, № 12. – С. 1616–1623.
210. *Невзорова Т.А.* ДНК-гидролизующая активность антител к ДНК при системной красной волчанке: Дис. ... канд. биол. наук. – Казань, 2005. – 170 с.
211. *Sashchenko L.P., Khaidukov S.V., Kozyr A.V. et al.* Caspase-dependent cytotoxicity of anti-DNA autoantibodies // *Doklady Biochem. Biophys.* – 2001. – V. 380. – P. 313–315.
212. *Suchkov S.V.* Comparative study of catalytic (DNA-hydrolyzing) and cytotoxic properties of anti-DNA autoantibodies // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2001. – V. 131, No 4. – P. 353–355.
213. *Suchkov S.V.* Mechanisms underlying cytotoxicity of anti-DNA antibodies // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2001. – V. 131, No 5. – P. 475–478.
214. *Suchkov S.V., Gabibov A.G., Gnuchev N.V.* A phenomenon of DNA-abzyme cross-reactivity and its significance for the mechanisms of cytotoxicity and apoptosis // *Rus. J. Develop. Biol.* – 2001. – V. 32, No 5. – P. 287–291.
215. *Kozyr A.V., Sashchenko L.P., Kolesnikov A.V. et al.* Anti-DNA autoantibodies reveal toxicity to tumor cell lines // *Immunol. Lett.* – 2002. – V. 80. – P. 41–47.
216. *Napirei M., Karsunky H., Zevnik B. et al.* Features of systemic lupus erythematosus in Dnase1-deficient mice // *Nature Genetics.* – 2000. – V. 25, No 2. – P. 177–181.
217. *Семёнов Д.В., Каньшикова Т.Г., Кум Ю.Я. и др.* Иммуноглобулины класса G молока человека гидролизуют нуклеотиды // *Биохимия.* – 1998. – Т. 63, № 8. – С. 1097–1106.
218. *Friboulet A., Avalle B., Débat H., Thomas D.* A possible role of catalytic antibodies in metabolism // *Immunol. Today.* – 1999. – V. 20, No 10. – P. 474–475.
219. *Avalle B., Friboulet A., Thomas D.* Enzymes and abzymes relationships // *J. Mol. Catal. B: Enzymatic.* – 2000. – V. 10. – P. 39–45.

Поступила в редакцию
12.08.05

Невзорова Татьяна Александровна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии Казанского государственного университета.
E-mail: Tatyana.Nevzorova@ksu.ru