

АНТИТЕЛООБРАЗОВАНИЕ К ДНКАЗЕ I ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ: ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ФЕРМЕНТА

И.А. Зборовская, А.С. Трофименко, И.П. Гонтарь

ГУ Научно-исследовательский институт

клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, г. Волгоград

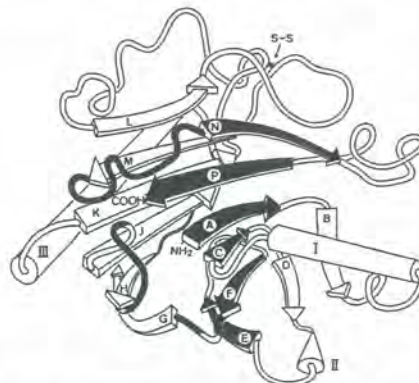
Антитела к ДНК-содержащим антигенам, в особенности к нативной ДНК (нДНК) и нуклеосомам, имеют важное патогенетическое и диагностическое значение при системной красной волчанке (СКВ), поскольку считаются специфичными для этого заболевания [3]. В результате интенсивного изучения свойств данных антител и механизмов их образования удалось обосновать два важнейших положения [30,40,56]. Во-первых, выработка этих иммуноглобулинов – зрелая поликлональная реакция с образованием различных подклассов IgG; при исследовании их строения находили соматические мутации гена IgG. Во-вторых, имеется зависимость выработки антинуклеарных антител от присутствия нуклеиносодержащих антигенов [26, 44, 53]. В свете этого большое значение приобретает изучение механизмов элиминации таких антигенов как в норме, так и при СКВ. Одним из наиболее значимых факторов подобного рода является дезоксирибонуклеаза I типа (ДНКаза I).

ДНКаза I, ЕС 3.1.21.1 – ДНК-специфическая эндонуклеаза, катализирующая расщепление фосфодиэфирных связей в одной или обеих спиральных молекулы ДНК с окончательным распадом субстрата до олигонуклеотид-5'-фосфатов. Для проявления ферментативной активности необходимо присутствие ионов Mg^{2+} или Mn^{2+} [22, 28, 42]. По химическому составу ДНКаза I является гликопротеидом с молекулярной массой 30400 [13, 43]. Белковая часть представлена одной полипептидной цепочкой, состоящей из 260 аминокислот; их последовательность расшифрована [12, 39, 47]. Присоединенный к Asn^{18} боковой олигосахаридный фрагмент содержит преимущественно маннозу и N-ацетилглюкозамин; состав углеводной части варьирует в зависимости от ткани-источника, а также отличается у различных биологических видов [5, 41, 48]. Молекула стабилизируется двумя дисульфидными мостиками и двумя структурными атомами Ca^{2+} [11, 14]. Сложно устроенный активный центр фермента включает несколько сайтов

связывания с боковыми цепями ДНК, так называемую выступающую петлю, обеспечивающую точное позиционирование фермента на малой борозде В-ДНК (рис.1), собственно каталитический центр, гидролизующий фосфодиэфирную связь, а также участок, ответственный за правильную ориентацию катиона-активатора по отношению к расщепляемой связи [32, 37, 38, 51, 52]. G-актин, являющийся основным белковым ингибитором ДНКаза I *in vivo*, имеет собственный сайт связывания, не совпадающий с активным центром энзима [10, 23, 33].

Повышенному интересу к рассматриваемому ферменту способствовали результаты исследования М. Napirei и соавт. [24]. С помощью методики «нокаута» генов у мышей был удален ген ДНКаза I. Полученные таким образом мыши-гомозиготы *DnaseI^{-/-}* вместе с отсутствием активности ДНКаза I демонстрировали выработку антител класса IgG к нативной ДНК и хроматину, отложение иммунных комплексов и С3-компонента комплемента в почечных клубочках. Это проявлялось клиническими и гистологическими симптомами гломерулонефрита, периваскулярной инфильтрацией в различных органах и, в большей части случаев, спленомегалией. Итоги данной работы привлекли внимание ревматологов к возможной роли ДНКаза I в предотвращении СКВ, как минимум – у мышей.

Рисунок 1



Трехмерная структура ДНКаза I (по данным рентгеноструктурного анализа). Стрелками обозначены участки бета-структуры, цилиндрами – альфа-спирали. Цифрой II указана так называемая выступающая петля – часть активного центра и предполагаемая антигенная детерминанта.

Адрес: 400138, Волгоград, ул. Землячки, 76,

ГУ НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, лаборатория клинической иммунологии. Тел. (8442)35-30-61 e-mail: rheuma@vlink.ru

Многими исследователями обнаружено снижение активности сывороточной ДНКазы I у большей части больных СКВ [2, 6, 9, 15, 25, 36], а также у мышей-гибридов NZB/NZW F₁, являющихся экспериментальной моделью волчанки [27, 35]. У последних также отмечено значительное снижение активности ДНКазы I в моче [35]. Происхождение данного феномена в настоящее время остается предметом дискуссии.

Первоначально снижение активности ДНКазы I связывали с увеличением содержания G-актина в сыворотке при СКВ [25, 27]. Аргументом в пользу такой версии также служило отсутствие СКВ у крыс, ДНКазы I у которых, в отличие от мышиной и человеческой, не ингибируется актином [30, 31]. Однако в последующих работах не было найдено значительного различия в содержании актина между больными СКВ и здоровыми лицами [6, 15], равно как и между мышинными моделями СКВ и здоровыми мышами [35]. Не имелось актина и в моче мышей NZB/NZW F₁ [35].

Закономерным продолжением работы M. Napirei и соавт. явились многочисленные публикации, посвященные поиску генетически детерминированных нарушений функции ДНКазы I. При изучении группы из 100 принадлежащих к японской популяции больных СКВ K. Yasutomo и соавт. [36, 57] удалось у двух из них выявить гетерозиготную точечную мутацию в экзоне 2 гена ДНКазы I. У этих же пациентов было резко снижено содержание ДНКазы I в сыворотке и трансформированных В-лимфоцитах как по сравнению с остальными больными СКВ, так и, особенно выражено, по сравнению со здоровыми людьми контрольной группы. У пациентов с мутацией ДНКазы I титры антител к нативной ДНК и нуклеосомам были в 7-8 раз выше (при практически полном отсутствии активности волчанки), чем у прочих больных СКВ. Однако в других исследованиях [6, 7, 16, 19, 49, 54], в результате которых в сумме было выполнено секвенирование гена ДНКазы I более чем у 1000 больных СКВ из различных популяций, выявить функционально значимые мутации не удалось. Следовательно, можно предположить, что последние хотя и возможны, однако являются казуистически редкими находками при СКВ и не могут служить единственным объяснением снижения активности ДНКазы I.

Другим важным итогом молекулярно-генетического скрининга явилось обнаружение достоверно увеличенной экспрессии гена ДНКазы I при СКВ и соответствующего возрастания ее синтеза [49]. Наиболее естественным объяснением в этом случае могло бы послужить ингибирование ДНКазы I. Однако интенсивность сывороточного ингибирования ДНКазы I у больных СКВ, измеренная W.S. Prince и соавт. [40], не демонстрировала статистически значимого отличия от здоровых лиц контрольной группы.

Еще одним потенциальным механизмом, способным в подобной ситуации вызывать снижение активности ДНКазы I, является антителообразование. Влияние антител на активность ДНКазы I может осуществляться путем ингибирования активного центра, связывания в составе иммунных комплексов и последующей элиминации из кровотока. Таким образом, появляется альтернативная возможность объяснения сниженной активности ДНКазы I на фоне ее повышенной выработки. Сравнительно недавно было опубликовано первое сообщение об обнаружении у большинства больных СКВ антител к ДНКазе I класса IgG, ингибирующих ее функцию [18]. Значительная часть этих антител, демонстрирующая связывание с циклическим пептидом-аналогом «выступающей петли» (рис.), по-видимому, непосредственно блокирует активный центр фермента. Особый интерес вызывают данные о перекрестной реакции выделенных от больных СКВ антител к ДНК с ДНКазой I [8, 18]. У пациентов с СКВ также обнаружена нормальная частота ДНКазы I-реактивных Т-клеточных клонов при повышенной частоте нуклеогистоно- и нДНК-реактивных клонов [21], что может свидетельствовать о близости антигенных детерминант нДНК и ДНКазы I.

Антитела к ДНКазе I со сходными свойствами были обнаружены у мышей линии MRL-lpr/lpr [8]. Они блокировали активность ДНКазы, связывались с циклическим пептидом и демонстрировали перекрестную реакцию с ДНК. Некоторые из мышинных антител к ДНК, реагирующие с ДНКазой I, оказались способными проникать в клетки посредством связывания с поверхностным миозином-1, ингибировать внутриклеточную ДНКазу I и вызывать резистентность к индукторам апоптоза у таких клеток [45, 50].

Кроме того, по современным представлениям, эффективное разрушение эндогенных ДНК-содержащих нуклеопротеинов, появляющихся в ходе процессов апоптоза, является функцией не только ДНКазы I как таковой, а сложной системы, состоящей из фагоцитов РЭС, а также, по-видимому, из плазменных транспортных белков, обеспечивающих перенос материала разрушенных клеток к зонам его утилизации. В недавно опубликованной работе U.S. Gaip и соавт. [17] в присутствии C1q продемонстрировано значительное усиление активности сывороточной ДНКазы I *in vitro* в отношении хроматина некротизированных клеток, а также увеличение захвата расщепленного хроматина фагоцитами. Нельзя отрицать возможности функционирования подобного механизма и при СКВ.

Клиническое значение сниженной активности ДНКазы I оценивается сейчас неоднозначно. По сведениям K. Sallai и соавт. [9], исследовавших самую большую группу больных СКВ, имела место слабая, но достоверная отрицательная корреляционная связь между активностью сывороточной

ДНКазы I и логарифмическим значением концентрации антител к нуклеосомам в исследованных сыворотках. Кроме того, группа пациентов, положительная по наличию антинуклеосомальных антител, имела достоверно меньшую активность сывороточной ДНКазы I. Похожее различие между группами, положительными и отрицательными по наличию анти-ДНК, наблюдали В.Ю.Климов и соавт. [2] среди детей, страдающих СКВ. Однако, принимая во внимание данные об отсутствии подобной взаимосвязи [1, 6, 15], окончательный вывод можно будет сформулировать лишь после прямого изучения этой зависимости на достаточно большой выборочной совокупности.

Противоречия наблюдаются и в существующих ныне точках зрения на связь низкой активности ДНКазы I с активностью СКВ и с люпус-нефритом. Согласно одним исследователям, такие корреляции имеются [15, 34], другие утверждают об их отсутствии [9].

Было предпринято несколько попыток пробного лечения СКВ ДНКазой I у мышей NZB/NZW F₁ и у человека. Впервые данный фермент для лечения больных СКВ применил R.J. Lachmann [29]. Однако использованная им бычья ДНКазы I оказалась иммуногенной, что проявлялось реакциями по типу феномена Артюса. У небольшой части больных без подобных побочных эффектов тем не менее удалось получить положительную клиническую динамику и некоторое снижение содержания антител к ДНК.

Изучение возможности применения бычьей панкреатической ДНКазы I было проведено также и на мышах линии NZB [4]. При этом ДНКазы I в дозе 5 мг/кг вводилась в дополнение к гидрокортизону (5 мг/кг) в составе четырехнедельной схемы химиотерапии, что, возможно, ослабило выработку антител к ДНКазе I. Во всяком случае, о явлениях, упоминавшихся R.J. Lachmann [29], в данной работе не сообщается. В результате проведенного лечения уменьшилось содержание ДНК в плазме крови, а также снизилась масса почек у мышей, подвергавшихся лечению ДНКазой I. Исследование концентрации антител к ДНКазе в данной работе не проводилось.

В связи с развитием генно-инженерных технологий в последние годы появилась возможность использования с лечебной целью гомологичной ДНКазы I. М. Масановиц и соавт. [35] вводили рекомбинантную мышиную ДНКазу I животным линии NZB/NZW F₁ с четырехмесячного возраста непрерывно в дозе 7,5 мг/кг/сут интраперитонеально. В результате получено увеличение продолжительности жизни (на 30% после начала болезни), замедление выработки антинуклеарных антител и анти-ДНК, а также существенно менее тяже-

лое поражение почек по данным гистологического исследования. При назначении ДНКазы I тем же способом на пике болезни коротким курсом выработка антител к ДНК-содержащим антигенам существенно не изменялась, но поражение почек также становилось менее тяжелым. Отсутствовала и гибель животных во время курса лечения. Интересно, что у всех мышей через месяц после начала лечения рекомбинантной ДНКазой регистрировалось появление антител к ней.

Другое исследование эффективности ДНКазы I при экспериментальной СКВ у мышей NZB/NZW F₁ выполнено D. Verthelyi и соавт. [20]. В результате ими зафиксировано уменьшение выработки антител к нДНК, хотя достоверного улучшения выживаемости и уменьшения поражения почек получить не удалось. Возможно, это связано с существенно меньшей дозой препарата (15 мкг/кг).

Продолжением этих работ стало 40-дневное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включившее 17 больных СКВ с поражением почек [46]. Рекомбинантную человеческую ДНКазу I в дозах 25 и 125 мкг/кг вводили однократно внутривенно, затем десятикратно подкожно. В результате не было зарегистрировано ни клинических, ни иммунологических изменений после проведенной терапии. Показано, однако, что при введении указанных доз подкожно ДНКазная активность сыворотки не увеличивалась. Отсутствие положительных эффектов от лечения можно объяснить низкой биодоступностью ДНКазы I при подкожном применении, что косвенно подтверждалось отсутствием появления антител к рекомбинантной ДНКазе I.

Изучение ДНКазы I имеет большое значение для развития учения о СКВ, поскольку этот фермент участвует в ключевых для патогенеза данного заболевания процессах: в антителообразовании к нуклеиновым кислотам и нуклеопротеидам, в образовании и элиминации ДНК-содержащих иммунных комплексов, в апоптозе, в утилизации продуктов разрушения клеток. Результаты проведенных клинико-экспериментальных работ и пробных попыток лечения ДНКазой I свидетельствуют в пользу важной патогенетической роли ДНКазы I при СКВ. Генез снижения активности энзима, однако, остается пока не вполне ясным. По нашему мнению, определенными преимуществами обладает версия об активном участии в этом процессе антител к ДНКазе I. Окончательное разрешение проблемы, а также уточнение патогенетического и диагностического значения этих антител в перспективе способно предоставить возможность усовершенствования иммунодиагностики СКВ и дать дополнительный инструмент воздействия на течение и исход этого тяжелого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Исаева Л.А., Левина С.Г., Климов В.Ю. и др. Антитела к ДНК, ДНК и ДНК-азная активность плазмы у детей, страдающих системной красной волчанкой. *Вопр. ревматизма*, 1973, 4, 56-60.
- Климов В.Ю., Левина С.Г., Прозоровская Н.Н. и др. К вопросу о ДНК-азной активности плазмы у детей при системной красной волчанке. Тез. докл. Всесоюзн. конф. детских врачей «Сердечно-сосудистые и коллагеновые заболевания», М., 1972, 144-145.
- Ревматические болезни. Рук. для врачей. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М., Медицина, 1997, 520 с.
- Демин А.А., Лаптева Г.Ф., Семенова Л.А. и др. Содержание циркулирующих полинуклеотидов, антител к ДНК и ДНК-азная активность крови при волчаночном нефрите в клинике и эксперименте. *Уролог. нефрол.*, 1980, 6, 43-44.
- Abe A., Liao T.H. The immunological and structural comparisons of deoxyribonucleases I. Glycosylation differences between bovine pancreatic and parotid deoxyribonucleases. *J.Biol.Chem.*, 1983, 258, 17, 10283-10288.
- Tew M.B., Johnson R.W., Reveille J.D. et al. A molecular analysis of the low serum deoxyribonuclease activity in lupus patients. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 10, 2446-2447.
- Simmonds M.J., Heward J.M., Kelly M.A. et al. A nonsense mutation in exon 2 of the DNase I gene is not present in UK subjects with systemic lupus erythematosus and Graves' disease. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 11, 3109-3110.
- Puccetti A., Madaio M.P., Bellese G. et al. Anti-DNA antibodies bind to DNase I. *Exp. Med.*, 1995, 181, 5, 1797-1804.
- Sallai K., Nagy E., Derfalvy B. et al. Antinucleosome antibodies and decreased deoxyribonuclease activity in sera of patients with systemic lupus erythematosus assay. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2005, 12, 1, 56-59.
- Kabsch W., Mannherz H.G., Suck D. et al. Atomic structure of the actin: DNase I complex. *Nature*, 1990, 347, 6288, 37 - 44.
- Chen W.J., Lee I-S., Chen C.Y. et al. Biological functions of the disulfides in bovine pancreatic deoxyribonuclease. *Protein Sci.*, 2004, 13, 4, 875-883.
- Liao T.H., Salnikow J., Moore S. et al. Bovine pancreatic deoxyribonuclease A. Isolation of cyanogen bromide peptides; complete covalent structure of the polypeptide chain. *J.Biol.Chem.*, 1973, 248, 4, 1489-1495.
- Catley B. J., Moore S., Stein W.H. The carbohydrate moiety of bovine pancreatic deoxyribonuclease. *J.Biol.Chem.*, 1969, 244, 4, 933-936.
- Chen C.Y., Lu S.C., Liao T.H. The distinctive functions of the two structural calcium atoms in bovine pancreatic deoxyribonuclease. *Protein Sci.*, 2002, 11, 3, 659-668.
- Chitrabamrung S., Rubin R.L., Tan E.M. Serum deoxyribonuclease I and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol.Int.*, 1981, 1, 2, 55-60.
- Shin H.D., Park B.L., Kim L.H. et al. Common DNASE1 polymorphism associated with autoantibody production among systemic lupus erythematosus patients. *Hum. Mol. Genet.*, 2004, 13, 20, 2343-2350.
- Gaipi U.S., Beyer T.D., Heyder P. et al. Cooperation between C1q and DNase I in the clearance of necrotic cell-derived chromatin. *Arthr. Rheum.*, 2004, 50, 2, 640-649.
- Yeh T.M., Chang H.C., Liang C.C. et al. Deoxyribonuclease-inhibitory antibodies in systemic lupus erythematosus. *J. Biomed. Sci.*, 2003, 10, 5, 544-551.
- Balada E., Ordi-Ros J., Hernanz S. et al. DNASE I mutation and systemic lupus erythematosus in a Spanish population. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 7, 1974-1976.
- Verthelyi D., Dybdal N., Elias K.A. et al. DNase treatment does not improve the survival of lupus prone (NZB×NZW)F1 mice. *Lupus*, 1998, 7, 4, 223-230.
- Filaci G., Grasso I., Contini P. et al. dsDNA-, nucleohistone- and DNASE I-reactive T lymphocytes in patients affected by systemic lupus erythematosus: correlation with clinical disease activity. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1996, 14, 5, 543-550.
- Eichhorn G.L., Clark P., Tarien E. The interaction of metal ions with polynucleotides and related compounds. XIII. The effect of metal ions on the enzymatic degradation of ribonucleic acid by bovine pancreatic ribonuclease and of deoxyribonucleic acid by bovine pancreatic deoxyribonuclease I. *J.Biol.Chem.*, 1969, 244, 4, 937-942.
- Ulmer J.S., Herzka A., Toy K.J. et al. Engineering actin-resistant human DNase I for treatment of cystic fibrosis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 16, 8225-8229.
- Napirei, M., Karsunsky H., Zevnik B. et al. Features of systemic lupus erythematosus in DNase1-deficient mice. *Nat. Genet.*, 2000, 25, 2, 177-181.
- Frost P.G., Lachmann P.J. The relationship of deoxyribonuclease inhibitor levels in human sera to the occurrence of antinuclear antibodies. *Clin. Exp. Immunol.*, 1968, 3, 5, 447-455.
- Gilkeson G.S., Pippen A.M., Pisetsky D.S. Induction of cross-reactive anti-dsDNA antibodies in preautoimmune NZB/W mice by immunization with bacterial DNA. *J.Clin.Invest.*, 1995, 95, 2, 1398-1402.
- Hadgiyannaki K., Lachmann P.J. The relation of

- deoxyribonuclease inhibitor levels to the occurrence of antinuclear antibodies in NZB/NZW mice. *Clin. Exp. Immunol.*, 1972, 11, 2, 292-295.
28. Kunitz M. Crystalline deoxyribonuclease. I. Isolation and general properties. Spectrophotometric method for the measurement of deoxyribonuclease activity. *J. Gen. Physiol.*, 1950, 33, 4, 349-362.
 29. Lachmann P.J. Allergic reactions, connective tissue and diseases. *Sci. Basis Med. Ann. Rev.*, 1967, 36-58.
 30. Lachmann P.J. The in vivo destruction of antigen – a tool for probing and modulating an autoimmune response. *Clin. Exp. Immunol.*, 1996, 106, 2, 187-189.
 31. Lachmann P.J. Lupus and deoxyribonuclease. *Lupus*, 2003, 12, 3, 202-206.
 32. Lahm A., Suck D. Nase I-induced DNA conformation. 2 A structure of a DNase I-octamer complex. *J. Mol. Biol.*, 1991, 222, 3, 645-667.
 33. Lazarides E., Lindberg U. Actin is the naturally occurring inhibitor of deoxyribonuclease I. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1974, 71, 12, 4742-4746.
 34. Liebling M.R., Barnett E.V. DNA'ase I inhibition as an indicator of lupus renal disease. *Arthr. Rheum.*, 1975, 18, 4, 411.
 35. Macanovic M., Lachmann P.J. Measurement of deoxyribonuclease I (DNase) in the serum and urine of systemic lupus erythematosus (SLE)-prone NZB/NZW mice by a new radial enzyme diffusion assay. *Clin. Exp. Immunol.*, 1997, 108, 2, 220-226.
 36. Yasutomo K., Horiuchi T., Kagami S. et al. Mutation of DNASE1 in people with systemic lupus erythematosus. *Nat. Genet.*, 2001, 28, 4, 313-314.
 37. Pan C. Q., Ulmer J. S., Herzka A. et al. Mutational analysis of human DNase I at the DNA binding interface: Implications for DNA recognition, catalysis, and metal ion dependence. *Protein Sci.*, 1998, 7, 3, 628-636.
 38. Oefner C., Suck D. Crystallographic refinement and structure of DNase I at 2 Å resolution. *J. Mol. Biol.*, 1986, 192, 3, 605-632.
 39. Paudel H.K., Liao T.H. Comparison of the three primary structures of deoxyribonuclease isolated from bovine, ovine, and porcine pancreas. Derivation of the amino acid sequence of ovine DNase and revision of the previously published amino acid sequence of bovine DNase. *J. Biol. Chem.*, 1986, 261, 34, 16012-16017.
 40. Prince W.S., Baker D.L., Dodge A.H. et al. Pharmacodynamics of recombinant human DNase I in serum. *Clin. Exp. Immunol.*, 1998, 113, 2, 289-296.
 41. Yasuda T., Nadano D., Tanaka Y. et al. Practical utility of an antibody specific to a synthetic peptide corresponding to the N-terminal amino acid sequence of human urine DNase I for genetic analysis of human DNase I isozymes. *Biochem. Int.*, 1990, 22, 4, 699-705.
 42. Price P.A. Characterization of Ca⁺⁺ and Mg⁺⁺ binding to bovine pancreatic deoxyribonuclease A. *J. Biol. Chem.*, 1972, 247, 9, 2895-2899.
 43. Price P.A., Liu T.Y., Stein W.H. et al. Properties of chromatographically purified bovine pancreatic deoxyribonuclease A. *J. Biol. Chem.*, 1969, 244, 4, 917-923.
 44. Klinman D.M., Shirai A., Ishigatsubo Y. et al. Quantitation of IgM- and IgG-secreting B cells in the peripheral blood of patients with SLE. *Arthr. Rheum.*, 1991, 34, 3, 1404-1410.
 45. 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, 100, 1, 25-31.
 46. Davis J.C. Jr., Manzi S., Yarboro C. et al. Recombinant human DNase I (rhDNase) in patients with lupus nephritis. *Lupus*, 1999, 8, 1, 68-76.
 47. Shak S., Capon D.J., Hellmiss R. et al. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1990, 87, 2, 917-923.
 48. Salnikow J., Moore S., Stein W.H. Comparison of the multiple forms of bovine pancreatic deoxyribonuclease. *J. Biol. Chem.*, 1970, 245, 21, 5685-5690.
 49. Feng X.B., Shen N., Qian J. et al. Single nucleotide polymorphisms of deoxyribonuclease I and their expression in Chinese systemic lupus erythematosus patients. *Chin. Med. J.*, 2004, 117, 11, 1670-1676.
 50. Madaio M.P., Fabbi M., Tiso M. et al. Spontaneously produced anti-DNA/DNase I autoantibodies modulate nuclear apoptosis in living cells. *Eur. J. Immunol.*, 1996, 26, 12, 3035-3041.
 51. Suck D., Oefner C., Kabsch W. Three-dimensional structure of bovine pancreatic DNase I at 2.5 Å resolution. *EMBO J.*, 1984, 3, 10, 2423-2430.
 52. Suck D. DNA recognition by DNase I. *J. Mol. Recognit.*, 1994, 7, 2, 65-70.
 53. Fredriksen K., Osei A., Sundsfjord A. et al. Systemic lupus erythematosus-related anti-dsDNA antibodies are induced by polyomavirus BK in lupus prone (NZB/W) F1 hybrids, but not in normal mice. *Eur. J. Immunol.*, 1994, 24, 1, 66-70.
 54. Chakraborty P., Kacem H.H., Makni-Karray K. et al. The A/T mutation in exon 2 of the DNASE I gene is not present in Tunisian patients with systemic lupus erythematosus or in healthy subjects. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 11, 3297-3298.
 55. Macanovic M., Sinicropi D., Shak S. et al. The treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) in NZB/W F1 hybrid mice; studies with recombinant murine DNase and with dexamethasone. *Clin. Exp. Immunol.*, 1996, 106, 2, 243-252.
 56. Walport M.J. Lupus, DNase and defective disposal of cellular debris. *Nat. Genet.*, 2000, 25, 2, 135-136.
 57. Yasutomo K. Pathological lymphocyte activation by defective clearance of self-ligands in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2003, 42, 2, 214-222.

Поступила 10.02.07