

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-341

**ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ
ПО УРОВНЮ ДНКАЗНОЙ АКТИВНОСТИ IgG:
СВЯЗЬ С АНТИ-ДНК-АНТИТЕЛАМИ И КЛИНИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ^{*}**

**HETEROGENEITY OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS BASED
ON IgG DNASE ACTIVITY: RELATIONSHIP
WITH ANTI-DNA ANTIBODIES AND CLINICAL DATA**

М. М. Меламуд, Е. А. Ермаков, В. Н. Бунева

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

М. М. Melamud, E.A. Ermakov, V.N. Buneva

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk

✉ Marken94@mail.ru

Аннотация

В работе изучалась связь ДНКазной активности IgG пациентов с СКВ с клиническими проявлениями заболевания. Установлено, что у пациентов с СКВ ДНКазная активность IgG выше, чем у здоровых доноров. У пациентов с СКВ уровень ДНКазной активности отрицательно ассоциируется с баллами по SELENA-SLEDAI. Пациенты с СКВ делятся на две выраженные группы с высокой и низкой ДНКазной активностью IgG, эти группы различаются по клиническим проявлениям заболевания.

Abstract

The study investigated the association between the DNase activity of IgG in SLE patients and the clinical manifestations of the disease. It was found that SLE patients exhibited higher IgG DNase activity compared to healthy donors. In SLE patients, the level of DNase activity was negatively associated with SELENA-SLEDAI scores. SLE patients were divided into two distinct groups with high and low IgG DNase activity, and these groups differed in their clinical disease manifestations.

Введение

Антитела играют огромную роль в патогенезе системной красной волчанки (СКВ). Известно, что антитела обладают рядом неканонических свойств, к которым относится, например, каталитическая активность. Одним из важных гипотетических антигенов в развитии СКВ является ДНК, в том числе внеклеточная. Показано, что при СКВ уровень гидролиза ДНК антителами повышается по сравнению со здоровыми донорами, однако на данный момент не изучалась связь активности этих антител с клиникой.

Материалы и методы

В исследовании использовалась плазма 56 пациентов с СКВ и 35 здоровых доноров. Клинико-анамнестические данные собирались квалифицированными врачами-ревматологами. Концентрация антител к одно- и двухцепочечной ДНК определялась методом ИФА. IgG были выделены методом аффинной хроматографии. Уровень ДНК-гидролизующей активности IgG оценивался с использованием ДНК-плазмиды pBluescript методом агарозного гельэлектрофореза. Статистическая обработка данных проводилась в OriginPro 2021 и Google Colab.

Результаты

Уровень ДНКазной активности IgG пациентов с СКВ был достоверно выше, чем у здоровых доноров (рис. 1). На рис. 1 видно, что пациенты разделяются на две группы по уровню ДНКазной активности: группа высокой активности (ГВА; $n = 24$) и группа низкой активности (ГНА; $n = 32$). Это разделение было подтверждено методом ядерной оценки плотности (ЯОП) (рис. 2). Поскольку для ЯОП использовались прологарифмированные данные по основанию 10, то порог разделения 0,04 (см. рис. 2) является $10^{0,04} \approx 1$ нмоль/1 мг белка/1 ч. Медианный уровень ДНКазной активности IgG в ГВА был в 53,5 раза выше, чем в ГНА. При этом медианный уровень ДНКазной активности IgG в ГНА был в 13 раз выше, чем у здоровых доноров. Результаты представлены на рис. 3.

^{*} Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00357).

© М. М. Меламуд, Е. А. Ермаков, В. Н. Бунева, 2025

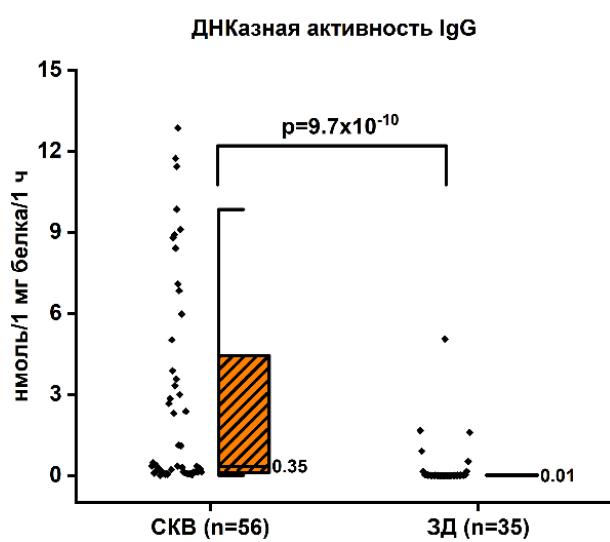


Рис. 1. Уровень ДНКазной активности IgG у пациентов с СКВ и здоровых доноров (ЗД)

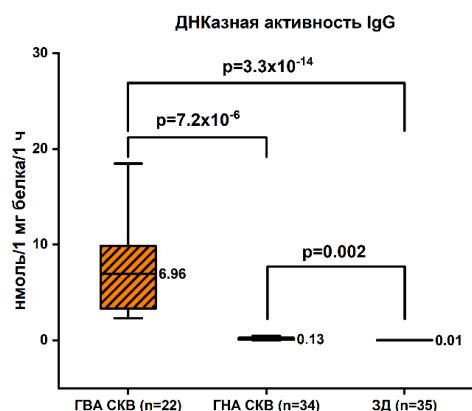
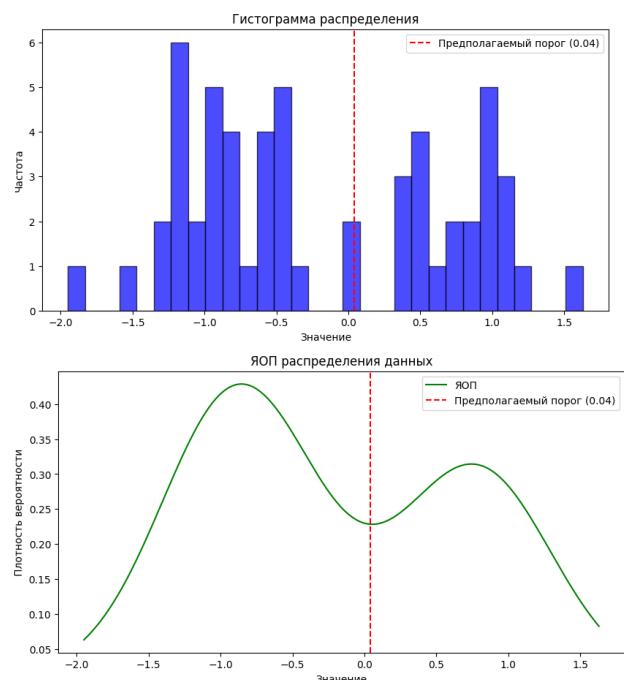


Рис. 3. Уровень ДНКазной активности IgG у пациентов из групп высокой (ГВА), низкой (ГНА) активности и здоровых доноров (ЗД)

Рис. 2. Стратификация пациентов с СКВ по уровню ДНКазной активности методом ядерной оценки плотности (ЯОП)

Помимо того, что пациенты достоверно разделялись на две группы по уровню ДНКазной активности IgG, эти группы также различались по некоторым клиническим проявлениям заболевания. Различия между пациентами из групп ГВА и ГНА представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с СКВ из групп высокой (ГВА) и низкой (ГНА) ДНКазной активности IgG

Параметр	ГВА СКВ (n = 24)	ГНА СКВ (n = 32)	P-значение
Анти-дЦДНК АТ, нг/мл	77 (53, 251)	29 (13, 174)	0,04
Анти-оЦДНК АТ, нг/мл	74 (37, 181)	12 (9, 141)	0,02
Возраст, годы	48 (41, 58)	53 (41, 61)	0,62
Длительность заболевания, годы	6 (3, 14)	12 (7, 20)	0,03
SELENA-SLEDAI, баллы	6 (4, 8)	8 (5, 10)	0,33
Течение (хроническое/подострое), %	17/83	42/58	0,048
Обострение (да/нет), %	92/8	71/29	0,08

Далее производилась оценка связи между уровнем ДНК-гидролизующей активности и тяжестью заболевания, выраженной в баллах по шкале SELENA-SLEDAI. Поскольку в ГВА и ГНА было недостаточно пациентов для проведения качественной оценки методом множественной линейной регрессии, анализ проводился для общей группы пациентов (n = 56). В качестве целевой переменной использовалась шкала SELENA-SLEDAI, предикторы представлены в табл. 2. Показано, что увеличение ДНКазной активности IgG обратно влияет на шкалу

SELENA-SLEDAI. Результаты представлены в табл. 2. Коэффициент регрессии для ДНКазной активности составил $-0,1004$ (см. табл. 2). Поскольку данные перед анализом подвергались логарифмированию по основанию 10, при возвращении в исходную шкалу коэффициент регрессии для ДНКазной активности составил $10^{-0,1004} = 0,794$. Это означает, что при увеличении ДНКазной активности на 1 единицу показатели SELENA-SLEDAI снижались на 20,6 %.

Таблица 2

**Результат множественной регрессии для целевой переменной
«шкала SELENA-SLEDAI» в общей группе пациентов с СКВ**

Предикторы	β	Стандартная ошибка β	t-статистика	p-значение
ДНКазная активность IgG	-0,1004	0,045	-2,232	0,031
Уровень анти-дДНК АТ	0,1803	0,116	1,556	0,128
Возраст	-0,0075	0,307	-0,025	0,981
Длительность заболевания	-0,1656	0,084	-1,976	0,055

Выводы

IgG пациентов с СКВ обладают повышенным уровнем ДНК-гидролизующей активности по сравнению со здоровыми донорами, что, по-видимому, связано с наличием большого количества иммуногенных ДНК-содержащих комплексов в крови пациентов. Обратная связь между ДНКазной активностью IgG и шкалой SELENA-SLEDAI может говорить о позитивной роли этой активности, скорее всего, за счет удаления ДНК-содержащих иммуногенных комплексов. Возможно, данная активность антител при СКВ окажется полезной в прогностических или терапевтических целях в будущем.