

## ОБЗОРЫ

УДК 577.152.314+616-006

©Коллектив авторов

### АКТИВНОСТЬ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАЗ КРОВИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

*А.В. Черепанова, С.Н. Тамкович\*, В.В. Власов, П.П. Лактионов*

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090,  
Новосибирск, пр. Лаврентьева, 8; тел.: (383)330-46-54; факс: (383)333-36-77;  
эл. почта: s.tamk@niboch.nsc.ru

В обзоре систематизированы литературные данные относительно активности ферментов, гидролизующих нуклеиновые кислоты в крови, в норме и при развитии патологий. Описаны методологические аспекты анализа активности дезоксирибонуклеаз крови и факторы, влияющие на активность ферментов в крови.

**Ключевые слова:** дезоксирибонуклеазы крови, онкологические заболевания, аутоиммунные заболевания.

**ВВЕДЕНИЕ.** Известно, что экзогенные дезоксирибонуклеиновые кислоты и дезоксирибонуклеотиды быстро деградируют после попадания в кровь [1, 2], что, по-видимому, является одним из механизмов защиты от чужеродных нуклеиновых кислот [3]. При этом эндогенные циркулирующие нуклеиновые кислоты, появляющиеся в кровотоке в результате процессов апоптоза и некроза [4], которые, по-видимому, также деградируют под действием нуклеаз [5], присутствуют в крови в небольших количествах. У больных онкологическими и аутоиммунными заболеваниями в плазме крови концентрация таких ДНК как правило в десятки раз выше чем у здоровых доноров [6-8]. В крови больных такими аутоиммунными заболеваниями как системная красная волчанка и ревматоидный артрит наряду с циркулирующей ДНК обнаруживаются антитела против ДНК и циркулирующие иммунные комплексы с ДНК [9]. Предполагается, что дезоксирибонуклеиновые кислоты в составе комплексов с гистонами и ДНК-связывающими белками могут индуцировать синтез таких антител [10], а ДНК-гидролизующие ферменты крови, напротив, ингибировать их индукцию [11]. Таким образом, дезоксирибонуклеазы крови могут выполнять не только защитную функцию, но и быть вовлечены в патогенез онкологических и аутоиммунных заболеваний. В современной научной литературе имеются разрозненные и зачастую противоречивые данные относительно активности и количества дезоксирибонуклеаз крови в норме и при патологии что, по-видимому, связано с недостаточным вниманием к исследованию активности этих ферментов и использованием различных методологических подходов, не все из которых позволяют получать корректные результаты.

#### **1. Дезоксирибонуклеазы крови.**

В последнее время получены данные о составе, структуре, механизмах действия различных дезоксирибонуклеаз крови человека, таких как ДНКаза I, ДНКаза II и фосфодиэстераза I; кроме того, в крови открыты новые ферменты, гидролизующие нуклеиновые кислоты.

\* - адресат для переписки

Одной из основных дезоксирибонуклеаз, присутствующих в крови человека, является нейтральная ДНКаза I (КФ 3.1.21.1). Для этого фермента характерны зависимость активности от ионов двухвалентных металлов ( $Mg^{2+}$  и  $Ca^{2+}$ ), нейтральный pH-оптимум и образование в качестве продукта гидролиза фрагментов ДНК с фосфатом на 5'-конце [12, 13]. ДНКаза I представляет собой секреторный белок, что подтверждается высоким уровнем гликозилирования и наличием сигнального пептида на N-конце [14, 15]. По разным источникам, концентрация этого энзима в плазме крови составляет от  $3,2 \pm 1,4$  нг/мл [16] до  $18,4 \pm 6,7$  нг/мл [17], при этом доля активной формы фермента составляет от  $4,4 \pm 1,8$  ед. акт./л [18] до  $(0,2-6,3) \times 10^3$  ед. акт./л [19].

Содержание кислой ДНКазы II (КФ 3.1.22.1) в крови примерно в 30 раз ниже, чем ДНКаза I [18]. Для этого фермента характерны кислый pH-оптимум, отсутствие потребности в активаторах и образование в качестве продуктов реакции олигонуклеотидов с фосфатом на 3'-конце [20]. Активность кислой ДНКазы в сыворотке крови здоровых доноров составляет  $0,11 \pm 0,009$  усл. ед./мг белка [21].

К дезоксирибонуклеазам крови следует отнести также фосфодиэстеразу I (КФ 3.1.4.1), которая относится к неспецифическим экзонуклеазам и может использовать в качестве субстрата как ДНК, так и РНК, проявляя предпочтение к одноцепочечным или денатурированным субстратам. Для этого фермента характерны зависимость скорости реакции гидролиза от ионов двухвалентных металлов, щелочной pH-оптимум и образование в процессе гидролиза нуклеозид 5'-фосфата, отщепляемого с 3'-конца нуклеиновой кислоты [22, 23]. К настоящему времени известно, что мембранная форма фосфодиэстеразы I является одним из ключевых эктоэнзимов (наряду с 5'-нуклеотидазой и щелочной фосфотазой), отвечающих за распад фрагментов нуклеиновых кислот до нуклеозидов, которые затем транспортируются в клетку [3]. Также фермент выполняет защитную функцию, гидролизуя чужеродные ДНК и РНК [3]. Согласно данным иммуноферментного анализа, содержание фосфодиэстеразы I в крови здоровых людей варьирует от 2,5 до 82,5 нг/мл, составляя в среднем  $29,7 \pm 2,9$  нг/мл [24].

Недавно было показано, что лактоферрин и иммуноглобулины могут гидролизовать нуклеиновые кислоты. Лактоферрин присутствует в крови в небольшом количестве ( $168 \pm 100$  нг/мл), является белком острой фазы и обеспечивает неспецифическую защиту от бактериальных патогенов [25]. Максимальная ДНКазная активность лактоферрина наблюдается при нейтральных значениях pH, наличии двухвалентных ионов металлов ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ) [26]. Кроме того, способность лактоферрина гидролизовать ДНК активируется NaCl, АТР, dАТР, NAD. Нуклеазная активность лактоферрина может являться одним из механизмов защиты от вирусных и бактериальных нуклеиновых кислот [26].

Иммуноглобулины класса G и/или M с ДНК-гидролизующей активностью были обнаружены в сыворотке крови больных с аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, рассеянный склероз, тиреоидит Хашимото, ревматоидный артрит и др.), а также при вирусных гепатитах и СПИДе [27, 28]. При рассеянном склерозе наибольший уровень дезоксирибонуклеазной активности антител наблюдается при нейтральных или слабощелочных значениях pH, наличии ионов двухвалентных металлов ( $Mg^{2+}$  и  $Mn^{2+}$ ), при этом в процессе гидролиза могут образовываться продукты с фосфатом на 5'-конце, на 3'-конце или их смесь. Эффективность гидролиза плазмидной ДНК иммуноглобулинами в 3-5 раз выше, чем одноцепочечного ДНК-субстрата [27, 28]. Антитела могут быть гетерогенны по ДНК-гидролизующей активности: они могут проявлять различные комбинации эндо- и экзонуклеазной активности, быть направлены против одно- и двуцепочечных молекул ДНК (дц-ДНК) и нуждаться, либо не зависеть от наличия ионов металлов.

Несмотря на разнообразие присутствующих в плазме крови дезоксирибонуклеаз, основным ферментом, обуславливающим ДНК-гидролизующую активность крови, является ДНКаза I [18].

## **2. Ингибиторы дезоксирибонуклеаз крови.**

Известно, что в сыворотке достаточно высокая концентрация эндогенных дезоксирибонуклеаз [16, 17], однако дезоксирибонуклеазная активность сыворотки значительно ниже ожидаемой, что, по-видимому, связано с наличием в крови ингибиторов нуклеаз. Для инактивации ингибиторов сывороточных ДНКаз Devez и соавторами [19] было предложено измерять активность фермента при 50°C. Авторы показали, что прогревание сыворотки до 53°C приводит к росту ферментативной активности в два раза, а дальнейшее увеличение температуры – к инактивации энзима.

Природным ингибитором ДНКазы I в организме человека является мономерный актин (G-актин). Этот белок взаимодействует с ДНКазой I в мольном соотношении 1:1 с константой связывания  $5 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ , полностью инактивируя этот фермент [29]. Содержание актина в сыворотке крови человека достигает 100 мкг/мл. При некоторых заболеваниях, например, системной красной волчанке, активность нейтральной ДНКазы достоверно снижается, а содержание ингибитора увеличивается [30]. В связи с этим для лечения аутоиммунных больных было предложено использовать мутантную форму рекомбинантной ДНКазы I, которая не ингибируется актином и обладает высокой эффективностью гидролиза ДНК по сравнению с природным энзимом [30]. Этот же фермент предлагается использовать для лечения муковисцидоза, хронического бронхита и пневмонии, при которых наблюдается значительное количество полимерной ДНК, повышающей вязкость мокроты [31]. Биологическое значение ингибирования ДНКазы I актином остаётся невыясненным. Предполагается, что это свойство актина может быть важным в процессе митоза и апоптоза [32]. В ходе нормального клеточного цикла в момент разрушения ядерной мембраны ДНКазы I инактивируется актином и накапливается в микросомальных пузырьках. По-видимому, этот механизм контроля может ослабляться в ходе апоптоза, что приводит к гидролизу ядерной ДНК. Кроме того, предполагается, что свободная ДНКазы I может оказывать влияние на организацию системы микрофиламентов и таким образом принимать участие в морфологических изменениях, наблюдаемых в процессе апоптоза [32].

## **3. Методы исследования активности дезоксирибонуклеаз крови.**

Поскольку в крови могут присутствовать ингибиторы дезоксирибонуклеаз, использование иммуноферментных методов, ориентированных на определение концентрации фермента, не позволяет получить адекватной информации об энзиматической активности в образце. Таким образом, необходимо использовать прямые методы измерения ДНК-гидролизующей активности.

Методы исследования дезоксирибонуклеазной активности крови совершенствовались по мере развития методов молекулярной биологии от измерения оптического поглощения ДНК-субстрата в УФ-диапазоне спектра до использования высокочувствительных флуоресцентных красителей, таких как SYBR Green I и Pico Green (таблица).

Ранние методы измерения нуклеазной активности крови основаны на измерении оптического поглощения кислоторастворимой фракции продуктов гидролиза ДНК нуклеазами [19] (таблица). Спектрофотометрические методы, хотя и являются наиболее простыми в исполнении, имеют существенные недостатки, к числу которых относятся низкая чувствительность и воспроизводимость, что связано с необходимостью переосаждения образца. Кроме того, поскольку к кислоторастворимой фракции относятся как ортофосфаты, так и короткие фрагменты ДНК (около 10 п.н.), невозможно точно оценить глубину гидролиза ДНК-субстрата.

Флуориметрические методы измерения нуклеазной активности, основанные на использовании флуоресцентных красителей, таких как бромистый этидий и SYBR Green I, характеризуются высокой чувствительностью и специфичны к дц-ДНК (таблица) [18, 33, 34]. К недостаткам этих методов можно отнести возможное ингибирование нуклеаз флуоресцентными красителями, интеркалирующими в дц-ДНК [35].

Таблица. Методы определения дезоксирибонуклеазной активности крови.

Метод	Суть метода	Субстрат для гидролиза	Фермент	Чувствительность метода	Год, ссылка
Спектрофотометрический	После инкубации субстрата с образцами сыворотки крови негидролизованную ДНК осаждали перхлоратом лития и измеряли поглощение супернатанта при 260 нм.	ДНК тимуса теленка	ДНКаза I	$2 \times 10^{-1}$ ед. акт. ДНКаза I/мл образца	1993, [19]
Флуориметрический	Субстрат смешивали с бромистым этидием и ферментом, снижение флуоресценции красителя регистрировали при помощи транслюминатора.	ДНК семенников лосося	нуклеаза <i>S. marcescens</i>	5 пкМ фермента	1980, [33]
	SRED (single radial enzyme diffusion) метод: исследуемый образец наносили в «колодцы» в агарозном геле, содержащем субстрат, бромистый этидий и буфер для ДНКаза I. ДНКазную активность образца оценивали исходя из радиуса темного пятна в геле, регистрируемого при помощи транслюминатора.		ДНКаза I, ДНКаза II	$10^{-3}$ ед. акт. ДНКаза I/мл образца	1993, [18]
	SRED-метод, оптимизированный для красителя SYBR Green I		ДНКаза I	$10^{-4}$ ед. акт./мл образца	1998, [34]
Иммуноферментный	Субстрат связывали со стрептавидином, абсорбированным на стенки полистирольного планшета, в лунках которого проводили реакцию нуклеазного гидролиза. Негидролизованые олигонуклеотиды выявляли при помощи антител к диоксигенину, конъюгированных с щелочной фосфатазой.	dT(40) модифицированный диоксигенином по 5'-концу и биотином по 3'-концу	нуклеаза S1	$5 \times 10^{-3}$ ед. акт./мл образца	2002, [36]
		dT(40) + dA(40)	ДНКаза I	0,15 ед. акт./мл образца	
	Субстрат связывали с авидином, абсорбированным на стенки полистирольного планшета, в лунках которого проводили реакцию нуклеазного гидролиза. Негидролизованые фрагменты ДНК выявляли при помощи антител к флуоресцентину, а затем вторых антител, конъюгированных с пероксидазой хрена.	фрагмент ДНК (974 п.н.), наработанный в ходе ПЦР с праймеров, модифицированных биотином и флуоресцентом	ДНКаза I	$5 \times 10^{-3}$ ед. акт./мл образца	2006, [5]

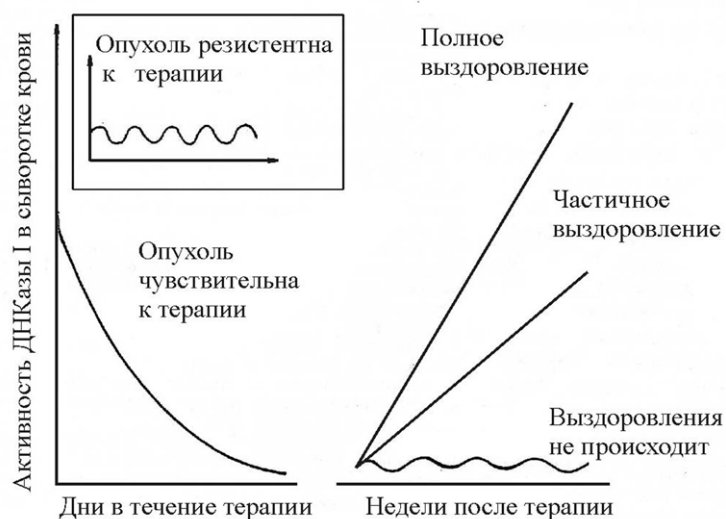
Принципиально новый подход в определении активности нуклеаз реализован при помощи иммуноферментного метода, основанного на детекции негидролизованного модифицированного ДНК-субстрата (таблица) [5, 36]. Метод обеспечивает высокую селективность, исключая влияние других биополимеров крови, является высокопроизводительным и точным. Тем не менее, следует отметить, что модификация ДНК-субстрата может ингибировать активность экзонуклеаз.

Таким образом, при выборе метода определения активности дезоксирибонуклеаз в биологических жидкостях необходимо учитывать влияние компонентов аналитической системы на активность энзимов. Используемые методы должны обеспечить достоверность детекции дезоксирибонуклеазной активности и исключить влияние биополимеров образца на точность анализа.

#### **4. Дезоксирибонуклеазная активность в крови здоровых доноров, больных с аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, травмой.**

Активность ДНКаз I и II типа была исследована в сыворотке крови в норме и при развитии опухолей молочной железы [37]. Уровень активности ДНКазы I в сыворотке здоровых доноров составляет 0-200 ед. акт./мл, ДНКазы II – 0-100 ед. акт./мл. У женщин с доброкачественными новообразованиями наблюдается повышение активности ДНКазы I только в 3% и ДНКазы II – в 6% случаев. У больных раком молочной железы повышение активности ДНКазы I наблюдается у 58% и ДНКазы II у – 57% женщин. При этом было показано, что доля пациентов с повышенным уровнем активности ДНК-гидролизующих ферментов выше в группе больных с распространенной стадией заболевания. Через 21-30 дней после оперативного лечения больных на III стадии рака молочной железы наблюдается снижение уровня активности нейтральной и кислой дезоксирибонуклеаз в 92% и 84% случаев соответственно.

У пациентов со злокачественными лимфомами и опухолями головы и шеи наблюдается снижение ДНК-гидролизующей активности в крови [38,-40]. В ряде работ отмечается, что клиническая значимость этого параметра – уровень дезоксирибонуклеазной активности - коррелирует с эффективностью терапии и прогнозом: наблюдается уменьшение активности ДНКаз на первой стадии лечения (в течение нескольких дней), с последующим возрастанием этого параметра в случае излечения (рисунок) [38-40]. В случае полного выздоровления пациента уровень ДНК-гидролизующей активности в крови на второй стадии лечения возрастает и значительно превышает величину этого параметра до лечения. Уменьшение ферментативной активности в течение нескольких дней после антираковой терапии авторы связывают с некрозом опухолевых клеток и высвобождением ингибиторов ДНКаз [38].



**Рисунок 1.**

Зависимость дезоксирибонуклеазной активности в сыворотке от эффективности антираковой терапии (по [34] с изменениями).



У больных раком желудка и кишечника наблюдается снижение дезоксирибонуклеазной активности плазмы крови по сравнению со здоровыми донорами [5]. При этом авторы предполагают, что одной из причин снижения ДНК-гидролизующей активности у больных с опухолями желудочно-кишечного тракта может быть увеличение количества ингибиторов дезоксирибонуклеаз в крови.

Интересным представляется сравнение активности и содержания ДНКазы I в сыворотке крови здоровых доноров и онкологических больных (рак молочной железы, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак печени и другие) [41]. В норме концентрация ДНКазы I составляет в среднем  $16,6 \pm 4,7$  нг/мл. Принимая за пороговый уровень концентрации фермента 26 нг/мл, авторы отмечали повышенную концентрацию ДНКазы I у 48% пациентов. Исследование активности ДНКазы I крови позволило установить, что в норме она составляет в среднем  $29,1 \pm 15,5$  ед. акт./мл. Повышенный уровень ДНКазной активности (более 60 ед. акт./мл сыворотки) наблюдается только у 6,5% онкологических больных. Поскольку при развитии патологии авторами не было выявлено корреляции между активностью ДНКазы I и повышением концентрации этого фермента, возникло предположение, что в крови онкологических больных повышается количество ингибиторов ДНКазы I.

Исследование дезоксирибонуклеазной активности у пациентов с заболеваниями поджелудочной железы показало, что уровень активности ДНКазы I снижается не только у пациентов больных раком поджелудочной железы, но и при хроническом панкреатите [42]. Поскольку ДНКазы I в крови человека имеет панкреатическое происхождение [43], снижение активности данного фермента в плазме больных с опухолями поджелудочной железы, по-видимому, обусловлено функциональными нарушениями органа, и не имеет отношения к онкологической природе заболевания.

Резюмируя литературные данные относительно дезоксирибонуклеазной активности в крови онкологических больных, можно сделать вывод о том, что ферментативная активность, по-видимому, зависит от локализации опухоли. При раке молочной железы наблюдается повышение этого параметра в крови по сравнению с нормой, тогда как у больных с опухолями желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, а также злокачественными лимфомами наблюдается снижение дезоксирибонуклеазной активности в крови.

Кроме того, причиной изменения дезоксирибонуклеазной активности в крови могут быть не только онкологические заболевания. Активность кислых и нейтральных ДНКаз значительно возрастает при травме, особенно в острый период [44]. По мере выздоровления в течение 2-3 недель активность нуклеаз возвращается к нормальному уровню.

Этим данным противоречит работа, в которой было показано снижение ДНКазной активности у пациентов, подвергшихся хирургической операции, что связывают с разрушением тканей и иммобилизацией эндокринной и иммунной систем [45].

Остается открытым вопрос о роли ДНКазы I в патогенезе системной красной волчанки. Одной из возможных причин развития этого заболевания является нарушение клиренса внеклеточной ДНК и нуклеосом. У мышей, дефицитных по ДНКазе I, наблюдаются все симптомы этого заболевания [46]. Кроме того, у больных системной красной волчанкой были обнаружены мутации в гене, кодирующем ДНКазу I, причем эти мутации не были обнаружены ни у одного из двухсот обследованных здоровых людей [11].

Следует отметить, что в настоящее время, несмотря на значительное количество данных о дезоксирибонуклеазной активности в крови в норме и при патологии, остается открытым вопрос о биологической роли ДНК-гидролизующих ферментов в крови и их метаболизме.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Представленный в данном обзоре материал показывает, что, несмотря на интенсивные исследования активности ДНК-гидролизующих ферментов крови, остается еще много “белых пятен” в биологической роли, роли

в патогенезе, фармакокинетике дезоксирибонуклеаз крови, а также циркуляции факторов, влияющих на активность этих энзимов в норме и при патологии.

В связи с тем, что дезоксирибонуклеазная активность крови сильно варьирует даже в пределах одной группы доноров [5], затруднено ее использование в качестве самостоятельного маркера для диагностики онкологических заболеваний. Однако, вполне вероятно, что выяснение роли дезоксирибонуклеаз крови в патогенезе онкологических и аутоиммунных заболеваний позволит использовать этот критерий для более точной постановки диагноза и выбора оптимальной схемы лечения.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (06-04-49485а, 06-04-49732а), грантами Российской академии наук "Фундаментальные науки - медицине", BRHE (Y4-B-08-13), Рособразования (РНП.2.2.2.3.10035), Лаврентьевским грантом для молодых ученых СО РАН-2006 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Agrawal S., Temsamani J., Tang J.Y. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **88**, 595-599.
2. Shaw J-P., Kent K., Bird J., Fishback J., Froehler B. (1991) Nucleic Acids Res., **19**, 747-750.
3. Барановский А.Г., Бунева В.Н., Невинский Г.А. (2004) Биохимия, **69**, 725-742.
4. Jahr S., Hentze H., Englisch S., Hardt D., Fackelmayer F.O., Hesch R.D., Knippers R. (2001) Cancer Res., **61**, 1659-1665.
5. Tamkovich S.N., Cherepanova A.V., Kolesnikova E.V., Rykova E.Y., Pyshnyi D.V., Vlassov V.V., Laktionov P.P. (2006) Ann. N. Y. Acad. Sci., **1075**, 191-196.
6. Тамкович С.Н., Лактионов П.П., Рыкова Е.Ю., Стариков А.В., Скворцова Т.Э., Кузнецова Н.П., Пермякова В.И., Власов В.В. (2005) Бюлл. экспер. биол. мед., **139**, 462-464.
7. Тамкович С.Н., Брызгунова О.Е., Рыкова Е.Ю., Колесникова Е.В., Шелестюк П.И., Лактионов П.П., Власов В.В. (2005) Биомед. хим., **51**, 321-328.
8. Raptis L., Menard H. (1980) J. Clin. Invest., **66**, 1391-1399.
9. Steinman S.R. (1979) Am. J. Med., **67**, 429-435.
10. Bennett R.M., Kotzin B.L., Merritt M.J. (1987) J. Exp. Med., **166**, 850-863.
11. Tsukumo S., Yasutomo K. (2004) Clin. Immunol., **113**, 14-18.
12. Moore S. (1981) The Enzymes, Academic press, New York, pp. 271-287
13. Sierakowska H., Shugar D. (1977) Prog. Nucleic. Acid. Res. Mol. Biol., **20**, 59-130.
14. Shak S., Capon D.J., Hellmiss R., Marsters S.A., Baker C.L. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **87**, 9188-9192.
15. Shiokawa D., Tanuma S. (2001) Biochemistry, **40**, 143-152.
16. Prince W.S., Baker D.L., Dodge A.H., Ahmed A.E., Chestnut R.W., Sinicropi D.V. (1998) Clin. Exp. Immunol., **113**, 289-296.
17. Miyauchi K., Ogawa M., Shibata T., Matsuda K., Mori T., Ito K., Minamiura N., Yamamoto T. (1986) Clin. Chim. Acta, **154**, 115-123.
18. Nadano D., Yasuda T., Kishi K. (1993) Clin. Chem., **39**, 448-452.
19. Dewez B., Lans M., Allaeyes V., Karaoglou A., Taper H., Roberfroid M. (1993) Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., **31**, 793-797.
20. Harosh I., Bininnger D.M., Harris P.V., Mezzina M., Boyd J.B. (1991) Eur. J. Biochem., **202**, 479-484.
21. Эндакова Э.А., Новгородцева Т.Е. (1991) Лаб. Дело, №8, 16-19.
22. Ito K., Yamamoto T., Minamura N. (1976) J. Biochem. (Tokyo), **102**, 359-367.
23. Eder P.S., DeVine R.J., Dagle J.M., Walder J.A. (1991) Antisense Res. Dev., **1**, 141-151.
24. Frittitta L., Camastra S., Baratta R., Costanzo B., D'adamo M., Graci S., Spampinato D., Maddux B., Vigneri R., Ferrannini E., Trischitta V. (1999) J. Clin. Endocrinol., **84**, 3620-3625.

25. *Barthe C., Galabert C., Guy-Crotte O., Figarella C.* (1989) Clin. Chim. Acta, **181**, 183-188.
26. *Kanyshkova T.G., Babina S.E., Semenov D.V., Isaeva N., Vlassov A.V., Neustroev K.N., Kul'minskaya A.A., Buneva V.N., Nevinsky G.A.* (2003) Eur. J. Biochem., **270**, 3353-3361.
27. *Барановский А.Г.* (2004) Нуклеазная активность антител при рассеянном склерозе. Дисс. канд. наук, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск.
28. *Baranovskii A.G., Odintsova E.S., Buneva V.N., Doronin B.M., Nevinsky G.A.* (2004) Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, **23**, 1053-1056.
29. *Gibson U.E.M., Chen A.B., Baker D.L., Sinicropi D.V.* (1992) J. Immunol. Methods, **155**, 249-256.
30. *Pan C.Q., Dodge T.H., Baker D.L., Prince W.S., Sinicropi D.V., Lazarus R.A.* (1998) J. Biol. Chem., **273**, 18374-18381.
31. *Shak S., Capon D.J., Hellmiss R., Marsters S.A., Baker C.L.* (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **87**, 9188-9192.
32. *Peitsch M.C., Polzar B., Stephan H., Crompton T., MacDonald H.R., Mannherz H.G., Tschopp J.* (1993) EMBO J., **12**, 371-377.
33. *Friedhoff P., Matzen S., Meiss G., Pingoud A.* (1980) Anal. Biochem., **1**, 232-247.
34. *Yasuda T., Takeshita H., Nakazato E., Nakalima T., Hosomi O., Nakashima Y., Kishi K.* (1998) Anal. Biochem., **255**, 274-276.
35. *Eron L., McAuslan B.* (1966) Biochim. Biophys. Acta, **114**, 633-636.
36. *Mouratou B., Rouyre S., Pauillac S., Guesdon J.L.* (2002) Anal. Biochem., **309**, 40-47.
37. *Spandidos D.A., Ramandanis G., Garas J., Kottaridis S.D.* (1980) Eur. J. Cancer, **16**, 1615-1619.
38. *Economidou-Karaoglou A., Lans M., Taper H.S., Michaux J.L., Roberfroid M.B.* (1988) Cancer, **61**, 1838-1843.
39. *Economidou-Karaoglou A., Opsomer M., Lans M., Taper H.S., Deckers C., Roberfroid M.B.* (1990) Acta Oncol., **29**, 163-166.
40. *Patel P.S., Patel B.P., Rawal R.M., Raval G.N., Patel M.M., Patel J.B., Lha F.P., Patel D.D.* (2000) Tumor Biol., **21**, 82-89.
41. *Miyauchi K., Ogawa M., Shibata T., Matsuda K., Mori T.* (1989) Clin. Chim. Acta, **184**, 115-120.
42. *Funakoshi A., Wakasugi H., Ibayashi H.* (1979) Gastroenterol. Jpn., **14**, 436-440.
43. *Love J., Hewitt R.* (1979) J. Biol. Chem., **254**, 12588-12594.
44. *Абашеева Г.К., Губко А.А., Петрусенко Г.П., Прасмыцкий О.Т.* (1994) Вопр. мед. химии, **40**, 30-31.
45. *Avall-Lundqvist E., Economidou-Karaoglou A., Sjoval K., Lans M., Taper H.S., Roberfroid M., Eneroth P.* (1989) Clin. Chim. Acta, **185**, 35-43.
46. *Napirei M., Karsunky H., Zevnik B., Stephan H., Mannherz H.G., Moroy T.* (2000) Nat. Genet., **25**, 177-181.

Поступила: 24. 11. 2006.



**BLOOD DEOXYRIBONUCLEASE ACTIVITY IN HEALTH AND DISEASES**

*A.V. Cherepanova, S.N. Tamkovich, V.V. Vlassov, P.P. Laktionov*

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB of RAS, ul. Lavrentieva, 8,  
Novosibirsk, 630090 Russia; tel.: 7(383) 330-46-54; fax: 7(383) 333-36-77;  
e-mail: s.tamk@niboch.nsc.ru

The data about deoxyribonuclease activity in blood of healthy donors and patients with malignant and autoimmune diseases are described. Methodological aspects of the analysis of DNase activity and factors which interfere with DNase activity in blood are discussed.

**Key words:** blood deoxyribonucleases, malignant diseases, autoimmune diseases.