

## ОБЗОР

# РОЛЬ АНТИНУКЛЕОСОМАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

*М.А.Котовская, Е.Л.Насонов*

*ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Системная красная волчанка (СКВ) - аутоиммунное ревматическое заболевание, в основе патогенеза которого лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции аутоантител к компонентам собственных тканей и развитию хронического воспаления, затрагивающего многие органы и системы [1]. Прогрессирующее поражение большинства органов и систем человека определяет жизненный и социальный прогноз больных СКВ. Учитывая, что последний во многом зависит от своевременности постановки диагноза и начала адекватной терапии, ранние диагностика и лечение приобретают огромное значение в судьбе каждого больного СКВ.

Лабораторная диагностика СКВ основывается на определении аутоантител к клеточным компонентам, преимущественно к ядерным антигенам, таким как антитела к гистонам (anti-HST), односпиральной и двухспиральной ДНК (анти - дс ДНК), нуклеосомам. "Золотым стандартом" диагностики СКВ в настоящее время является обнаружение в крови больного антител к дс ДНК. Однако в последнее время выдвигается гипотеза о том, что продукцию анти дс ДНК инициируют антитела к нуклеосомам и они являются основными аутоантигенами при СКВ. Так, по некоторым данным, анти - дс ДНК определяются лишь в 50 % случаев, причем не всегда их уровень коррелирует с активностью заболевания [18, 22, 31]. С другой стороны, антинуклеарные антитела (АНФ), наиболее часто обнаруживаемые при СКВ, имеют достаточно низкий уровень специфичности [28]. Многочисленными исследованиями показано, что АНФ выявляются в большом проценте случаев и при других аутоиммунных заболеваниях. Таким образом, в последнее время наибольшее внимание уделяется определению в сыворотке крови нуклесом, которые являются элементарными единицами упаковки хроматина и естественными продуктами клеточного апоптоза, что, возможно, и определяет индукцию патологических АНФ [25].

Причина образования антител - снижение толерантности к собственным антигенам (неэффектив-

ная толерантность, нарушение распознавания антигенов), дефект Т-системы (снижение активности Т-супрессоров) и В-системы (поликлональная активация) [7, 11, 20]. Патогенез люпус - нефрита связывают с отложением в почках иммунных комплексов, содержащих ядерные антигены и антитела к ним. Волчаночный нефрит рассматривается как классическая модель иммунокомплексного поражения почек.

Долгое время основное патогенетическое значение при СКВ придавалось системе ДНК - антитела к ДНК. Однако в настоящее время, как указывалось выше, в качестве аутоантигена, который инициирует аутоиммунный ответ при СКВ, рассматривают нуклеосомы. Центральная роль нуклеосом связывается и с их более ранним по сравнению с другими антиядерными антителами, в том числе антителами к ДНК, образованием [16, 21].

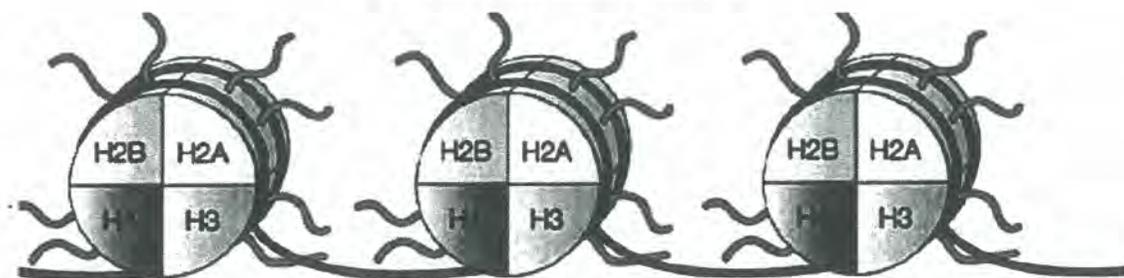
Нуклеосома состоит из двойной спирали ДНК (146 нуклеотидных пар оснований ДНК), обмотанной вокруг специфического комплекса из восьми нуклеосомных гистонов (гистонового октамера, образующего белковую сердцевину). Нуклеосома представляет собой дисковидную частицу с диаметром около 11 нм, содержащую по две копии каждого из нуклеосомных гистонов (Н2А, Н2В, Н3, Н4) (рис.).

Данные о структуре нуклеосом получены с использованием рентгеноструктурного анализа низкого и высокого разрешения кристаллов нуклеосом, межмолекулярных сшивок белок-ДНК и расщепления ДНК в составе нуклеосом с помощью нуклеаз или радикалов гидроксила. В середине 50х гг. XX века была построена модель нуклеосомы, в соответствии с которой ДНК (146 п.о.) в В-форме (правозакрученная спираль с шагом 10 п.о.) намотана на гистоновый октамер, в центральной части которого расположены гистоны Н3 и Н4, а на периферии - Н2а и Н2б. Диаметр такого нуклеосомного диска составляет 11 нм, а его толщина - 5,5 нм. Структура, состоящая из гистонового октамера и намотанной на него ДНК, получила название нуклеосомной частицы. Такие частицы отделены друг от друга сегментами линкерной ДНК. Общая длина участка ДНК, включенного в нуклеосому животных, составляет 200 (±15) п.о. [10, 12].

Высвобождение нуклеосом, а соответственно и

Рисунок

СТРУКТУРА НУКЛЕОСОМЫ [11]



ДНК, из клеток связывают с нарушением апоптоза - программированной смерти клеток. Нарушение апоптоза может вызывать также персистенцию и экспансию аутореактивных клонов Т- и В-клеток, которые у здоровых лиц удаляются именно путем апоптоза, и образование антител к нуклеосомам у генетически чувствительных индивидов. Фиксации в почках иммунных комплексов, содержащих нуклеосомы, способствуют биологические особенности нуклеосом, которые могут связываться через свою гистонную часть с анионными участками внутри гломерулярной базальной мембраны (ГБМ). Фиксация иммунных комплексов приводит, в свою очередь, к нарушению проницаемости ГБМ и активации эффекторных механизмов повреждения почек (комплемента, нейтрофилов, цитокинов), т.е. к воспалительному ответу [24].

Предполагается, что иммунизация нуклеосомами вызывает при СКВ и образование анти-ДНК-антител. В то же время не исключается возможность перекрестного реагирования антител к ДНК с собственно клубочковыми антигенами; они могут связываться с кардиолипином и другими отрицательно заряженными фосфолипидами, с различными веществами, входящими в состав почечных клубочков, например, гепарансульфатом, поверхностными белками клеток и ламинином. В последнее время выдвигается теория о патологической роли антинуклеосомальных антител в продукции антител к ДНК и иммунных комплексов. На основе экспериментов, выполненных на мышинных моделях СКВ (MRL-Mp lpr/lpr), обсуждается патогенетическая роль антител к нуклеосомам в развитии люпус-нефрита. Так, в работе Z. Amoua с соавт. [2] антинуклеосомальные антитела были выявлены в элюатах почек мышей. В экспериментах *in vivo* показано, что антинуклеосомальные антитела осаждаются на ГБМ и провоцируют протеинурию, усугубляя воздействие анти-дс ДНК антител.

По данным многих авторов [5, 8, 15, 17, 19, 23, 27], частота определения антинуклеосомальных антител методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотках больных СКВ превосходит частоту определения антител к дс ДНК и гистонам. В то же время известно, что нуклеосома сама состоит из дс ДНК, гистонов и аутоантител, распознаваемых на-

тивной ДНК (дс ДНК) или отдельными гистонами (табл. 1).

R.W. Burlingame с соавт. [5] показали, что субнуклеосомальные структуры (гистоны) могут быть использованы как субстраты при иммуноферментном анализе. Кроме того, исследование сывороток пациентов выявило, что ранние аутоантитела распознают эпитопы нативного хроматина и комплекса (H2A-H2B)-ДНК. Представляет интерес тот факт, что высокая активность антинуклеосом связана с нуклеосом-связанными аутоантителами. Несмотря на то, что было доказано различие между антинуклеосомальными антителами и антителами к дс ДНК и гистонам, последние могут влиять на активность антинуклеосомальных антител. Так, в эксперименте показано, что антитела к дс ДНК усиливают реактивность антинуклеосомальных антител не менее чем на 25%. Это исследование также подтвердило, что хроматин является наиболее активным субстратом по сравнению с дс ДНК и гистонами (табл. 1).

По результатам, представленным в табл. 1, видно, что имеется незначительное различие между содержанием антител к дс ДНК и нуклеосомами, что согласуется с данными проведенных ранее исследований. Таким образом, подтверждается гипотеза о том, что нуклеосомы в большей степени, чем дс ДНК, являются аутоантигенами, индуцирующими иммунный ответ.

Впервые в 1994 г. в исследовании R.W. Burlingame [5] продемонстрирована корреляционная связь между антинуклеосомальными антителами и уровнем протеинурии у больных СКВ. А в 2000 г. лаборатория Z. Amoua [3] представила данные о повышении уровня антинуклеосомальных антител при обострении СКВ. Позднее в 2004 г. J.A. Simon с соавт. [27] сообщили о стойком повышении

Таблица 1

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ IGG АУТОАНТИТЕЛ К ДЕРИВАТАМ ХРОМАТИНА У БОЛЬНЫХ СКВ [9]

Субстрат	Частота (%)
Нуклеосомы или (H2a - H2B)-ДНК	31-100
Двухспиральная ДНК	21-84
Гистоны	15-70

антинуклеосомальных антител у больных СКВ на ранней стадии заболевания, протекающего с преимущественным поражением почек. Кроме того, в данном исследовании уровень антинуклеосомальных антител оказался достаточно высоким у больных с гематурией, эритемой - "бабочкой", артритом, а также с язвенными поражениями слизистой ротовой полости. Подчеркивается, что у больных с большей длительностью заболевания (в среднем 8 лет) и низкой активностью СКВ уровни антинуклеосомальных антител были повышены незначительно. В связи с этим в литературе широко обсуждается влияние проводимой терапии на уровень антинуклеосомальных антител в сыворотках больных СКВ.

Высокая чувствительность и специфичность антинуклеосомальных антител как одного из диагностических маркеров СКВ была также подтверждена исследованиями на биологических моделях. Показано, что антинуклеосомальные антитела определяются в более ранние сроки по сравнению с антителами к дс ДНК как у мышей, так и у пациентов с длительностью заболевания до 1 года [6].

В то же время имеются сведения о том, что антинуклеосомальные антитела определялись лишь у 35% больных СКВ и не являлись маркерами актив-

ности заболевания, хотя у пациентов, негативных по антителам к дс ДНК, антинуклеосомальные антитела обнаруживались в 80% случаев [13, 14].

Следует отметить, что в работе А. Chiradello с соавт. [9] взаимосвязь уровня антинуклеосомальных антител и выраженности клинических проявлений СКВ не выявлена. Кроме того, данные других авторов свидетельствуют об отсутствии различий в уровнях антинуклеосомальных антител у больных с высокой и низкой активностью заболевания [3, 25].

Некоторые исследователи подчеркивают, что при отсутствии антител к дс ДНК в сыворотке пациентов в 60-100 % случаев выявляются антинуклеосомальные антитела (табл.2). Так, в исследовании Z. Apouga с соавт. [4] у 30% пациентов СКВ не было выявлено антител к дс ДНК, в то же время у 65% больных обнаруживались антинуклеосомальные антитела. Данные результаты подтверждают гипотезу, что именно антинуклеосомальные антитела, возможно, являются высокочувствительными маркерами СКВ. Следует отметить, что у пациентов с СКВ выявлялись преимущественно IgG антинуклеосомальные антитела, в то время как у пациентов с иными аутоиммунными заболеваниями обнаруживались IgM антитела (табл. 3). При наблюдении больных СКВ с антинуклеосомальными антителами у них отмечена

Таблица 2

**ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ  
АНТИНУКЛЕОСОМАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПО ДАННЫМ РАЗЛИЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ [6, 9, 13, 16, 19, 27, 29]**

Исследование	Число пациентов СКВ (знаменатель -позитивные)	Чувствительность, %	Специфичность, %
Julkunen H. et al. 2005	Антинуклеосомальные антитела 296/88 Анти - дс ДНК 205/142	30 69	92 66
Cairns A. et al. 2005	Антинуклеосомальные антитела 95/61 Анти -дс ДНК 95/49	64,2 51,6	98,8 98,2
Haddouk S. et al. 2004	Антинуклеосомальные антитела 84/66 Анти - дс ДНК 88/63	Нет данных	Нет данных
Ghirardello A. et al. 2004	Антинуклеосомальные антитела 101/87 Анти - дс ДНК 101/70	86,1 -	95,3 96
Suer W. et al. 2004	Антинуклеосомальные антитела 295/182	Нет данных	Нет данных
Simon J. et al. 2003	Антинуклеосомальные антитела 73/73 Анти - дс ДНК 73/46	100 63	97 95
Min D. et al. 2002	Антинуклеосомальные антитела 129/98	Нет данных	Нет данных

Таблица 3

**ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ IGG И IGM АНТИНУКЛЕОСОМАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ [2, 3, 4]**

Заболевание	IgG, n(%)	IgM, n(%)
	P	P
СКВ	86 (71,6) < 0,0001	79 (66) < 0,0001
ССД	17 (45,9) < 0,0001	8 (21,6) < 0,0001
Смешанное заболевание соединительной ткани	9 (45,0) < 0,0001	9 (45,0) < 0,0001
Синдром Шегрена	2 (4,0) Незначимо	7 (14,0) 0,0016
Контрольная группа	14 (3,5)	-

прямая корреляционная связь с активностью заболевания (учитывался индекс SLEDAI) и люпус-нефритом. В то время как у пациентов с наличием в сыворотке анти - дс ДНК такая связь не наблюдалась, что, возможно, показывает, что антинуклеосомальные антитела являются более нефритогенными по сравнению с анти - дс ДНК.

D.J. Min с соавт. [19] сообщают, что антинуклеосомальные антитела определялись в 60% случаев у пациентов с низкой и минимальной активностью СКВ. Кроме того, уровни анти - дс ДНК и антинуклеосомальных антител коррелировали с активностью по SLEDAI. Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что определение антинуклеосомальных антител может иметь вспомогательное значение в постановке диагноза СКВ.

Как было изложено выше, при СКВ преимущественно выявляются IgG антинуклеосомальные антитела, а антинуклеосомальные антитела IgM - при других заболеваниях, таких как смешанное заболевание соединительной ткани и системная склеродермия [15, 16] (табл. 4). Однако в работе S.Sato с соавт. [26] была показана высокая чувствительность IgG антинуклеосомальных антител при очаговой склеродермии и дерматомиозите. У пациентов с очаговой склеродермией и СКВ IgG антитела обнаруживались с одинаковой частотой, но их титры были значительно выше в группе больных СКВ.

С другой стороны, имеются сведения о том, что при очаговой склеродермии чаще выявляются антинуклеосомальные антитела IgM [4]. Интересно, что 35 % больных с очаговой склеродермией имели только антинуклеосомальные антитела при полном отсутствии в крови антител к дс ДНК и гистонам. По результатам других исследователей, антинуклеосомальные антитела определяются в 45 % случаев при РА и лишь в 10% - у больных с первичным синдромом Шегрена [23]. В это исследование были

Таблица 4

**ЧАСТОТА ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИНУКЛЕОСОМАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ IGG ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ [9]**

Заболевание	Частота (%)
СКВ	31-100
Смешанное заболевание соединительной ткани	3-70
Недифференцируемые заболевания соединительной ткани	11
Системная склеродермия	0-67
Очаговая склеродермия	78
CREST синдром	0
Дерматомиозит	13
Синдром Шегрена	0-10
Ревматоидный артрит	0-45
Первичный антифосфолипидный синдром	2-7
Гигантоклеточный артериит	0
Язвенный колит	0
Воспалительные миопатии	5-6
Фибромиалгия	0
Грануломатоз Вегенера	4
Рецидивирующий полихондрит	5
Артериит Такаясу	0
Саркоидоз	0-1
Болезнь Бехчета	2
Первичные гломерулопатии	0
Инфекционные заболевания	0-6
Лайм - баррелиоз	3
Гепатит В	0
Гепатит С	0
ВИЧ	0
Контрольная группа	0-5

включены также и пациенты с СКВ с поражением почек, у которых антинуклеосомальные антитела и анти - дс ДНК определялись с одинаковой частотой и корреляционная связь между антинуклеосомальными антителами и активностью заболевания отсутствовала. Авторы данной работы высказывают мнение, что антинуклеосомальные антитела не яв-

ляются специфическим маркером СКВ.

Таким образом, мнение различных авторов о роли антинуклеосомальных антител в диагностике и оценке активности СКВ неоднозначны. Безусловно, иногда противоречивые результаты, полученные в разных исследованиях, зависят от клинических особенностей обследованных когорт, в том числе от расы пациентов, проводимой терапии и многих других факторов, так же как и от методов определения антинуклеосомальных антител. Так, рассматривая сведения о высоком уровне обнаружения антинуклеосомальных антител в сыворотках больных системной склеродермией и смешанным заболеванием соединительной ткани, следует особенно учитывать используемую методику и ее качественную оценку. Например, известно, что при системной склеродермии фермент топоизомераза I (Scl-70) связывается с нуклеосомами при несоблюдении условий эксперимента. При этом сами антитела к Scl-70 имеют высокую чувствительность и специфичность для системной склеродермии и смешанного заболевания соединительной ткани. Таким образом, отсутствие антинуклеосомальных антител при названных заболеваниях, установленное в некоторых исследованиях, может быть обус-

ловлено соблюдением строгих условий эксперимента [15]. В таком случае свободные от Scl-70 нуклеосомы будут определяться лишь при СКВ, подчеркивая специфичность этих антител именно при данном заболевании [29]. Однако в настоящее время невозможно рекомендовать определенные коммерческие наборы, а также указать предельные границы оптической плотности (cut off) антинуклеосомальных антител, которые следует использовать. Так, при сравнительном исследовании трех наборов на одной и той же группе сывороток больных СКВ высокие титры IgG антинуклеосомальных антител колебались в пределах от 0 до 23,3% [30].

Не подлежит сомнению, что диагностика СКВ, в особенности на самых ранних этапах болезни, остается на сегодняшний день одной из наиболее актуальных проблем ревматологии. В связи с этим накопление сведений о частоте обнаружения и степени повышения антинуклеосомальных антител IgG в сыворотках крови различных групп больных СКВ, включая недавно заболевших, приобретает большое значение и является перспективным направлением в совершенствовании диагностики данного заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Литтера. М., 2003, 169.
2. Amoura Z., Chabre H., Koutouzov S. et al. Nucleosome-restricted antibodies are detected before anti-ds DNA and/or antihistones antibodies in serum of MRL-Mp lpr/lpr and +/+ mice, and are present in kidney eluates of lupus mice with proteinuria. *Arth. Rheum.*, 1994, 37, 1684-1688.
3. Amoura Z., Koutouzov S., Piette J.C. The role of nucleosome in lupus. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2000, 12, 369-373.
4. Amoura Z., Piette J.C., Bach J.F., Koutouzov S. The key role of nucleosomes in lupus. *Arth. Rheum.*, 1999, 42, 833-843.
5. Burlingame R.W., Boey M.L., Starkebaum G., Rubin R.L. The central role of chromatin in autoimmune responses to histones and DNA in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 1994, 94, 184-192.
6. Cairns A.P., McMillan S.A., Crockard A.D. et al. Antinucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 272-273.
7. Casciola-Rosen L.A., Anhalt G., Rosen A. Autoantigen targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J. Exp. Med.*, 1994, 179, 1317-1330.
8. Chabre H., Amoura Z., Piette J.C. et al. Presence of nucleosome - restricted antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arth. Rheum.*, 1995, 38, 1485-1491.
9. Chirardello A., Doria A., Zampieri S. et al. Antinucleosome antibodies in SLE: a two-year follow-up study of 101 patients. *J. Autoimmun.*, 2004, 22, 235 - 240.
10. Decker P. Nucleosome autoantibodies. *Clin. Chim. Acta*, 2006, 366, 48-60.
11. Fournel S., Muller S. Anti-nucleosome antibodies and T-cells response in systemic lupus erythematosus. *Ann. Med. Interne*, 2002, 8, 513-519.
12. Fournel S., Muller S. Synthetic peptides in the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Curr. Protein Peptide Sci.*, 2003, 4, 261-276.
13. Haddouk S., Ben Ayed M., Baklouti S. et al. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: spectrum and clinical associations. *Patholog. Biolog.*, 2004, 53, 311-317.
14. Haddouk S., Ben Ayed S., Baklouti S. et al. Clinical significance of antinucleosome antibodies in Tunisian systemic lupus erythematosus patients. *Clin. Rheumatol.*, 2005, 24, 219-222.
15. Hmida Y., Schmit P., Gilson G., Humbel R.L. Failure to detect antinucleosome antibodies in scleroderma: comment on the article by Amoura et al. *Arthrit. Rheum.*, 2002, 46, 280-282.
16. Junkenen H., Salonen E.M., Walle T.K., Miettinen A. Anti-nucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scan J Rheumatol.*,

- 2005, 34 (2), 122-124.
17. Koutouzov S., Jeronimo AL., Campos H., Amoura Z. Nucleosomes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2004, 30, 529-558.
  18. Loes van den Berg., Nossent H., Rekvig Ole. Prior anti-ds DNA antibody status does not predict later disease manifestations in systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.*, 2006, 25, 347-352.
  19. Min D.J., Kim S.J., Park S.H. et al. Anti-nucleosome antibodies: significance in lupus patients lacking anti-double-stranded DNA antibody. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2002, 20, 13-18.
  20. Mohan C., Adams S., Stanik V., Datta S.K. Nucleosome: a major immunogen for pathogenic autoantibody-inducing T cells in lupus. *J. Exp. Med.*, 1993, 177, 1367-1368.
  21. Mohan C., Liu C., Xie C., Williams R. Anti - sub-nucleosome reactivities in systemic lupus erythematosus patients and their first-degree relatives. *Clin. Exp. Immunol.*, 2001, 123, 119-126.
  22. Pisetsky D.S. Anti-DNA and autoantibodies. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2000, 12, 364-368.
  23. Quattrocchi P., Barrile A., Bonanno D. et al. The role of anti-nucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus. Results of a study of patients with systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases. *Reumatismo*, 2005, 57, 109-113.
  24. Ravirajan C.T., Rowse L., MacGowan J.R., Isenberg D.A. An analysis of clinical disease activity and nephritis-associated serum autoantibody profiles in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2001, 40, 1405-1412.
  25. Sallai K., Nagy E., Derfalvy B. et al. Antinucleosome antibodies and decreased deoxyribonuclease activity in sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Diagn. Labor. Immunol.*, 2005, Jan, 56-59.
  26. Sato S., Kodera M., Haswgawa M. et al. Antinucleosome antibody is a major autoantibody in localized scleroderma. *Br. J. Dermatol.*, 2004, 151, 1182-1188.
  27. Simon J.A., Cabiedes J., Ortiz E. et al. Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. Potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker. *Rheumatol.*, 2005, 43, 220-224.
  28. Steiman C.R. Free DNA in serum and plasma from normal adults. *J. Clin. Invest.*, 1975, 56, 512-515.
  29. Suer W., Dahnrich C., Schumberger W., Stocker W. Autoantibodies in SLE but not in scleroderma react with protein-stripped nucleosomes. *J. Autoimmun.*, 2004, 22, 325-334.
  30. Villalta D., Tozzori R., Bizzaro N. et al. The relevance of autoantigen source and cutoff definition in antichromatin (nucleosome) antibody immunoassays. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2005, 1050, 176-184.
  31. Villarreal G.M., Drenkard C., Villa A.R. et al. Prevalence of 13 autoantibodies and of the 16/6 and related pathogenic idiotypes in 465 patients with systemic lupus erythematosus and their relationship with disease activity. *Lupus*, 1997, 6, 425-435.

Поступила 15.01.06