

## **АНТИТЕЛА К КАТАЛАЗЕ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ЭТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**Емельянова О.И., Гонтарь И.П., Русанова О.А., Зборовская И.А.**

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени  
А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия*

**Резюме.** Цель исследования – изучение роли антител к каталазе в патогенезе, диагностике, прогнозе при склеродермическом процессе. Было обследовано 30 практически здоровых лиц, 38 больных системной склеродермией. Данные больные давали информированное согласие на участие в обследовании, которое проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации пересмотра 2013 года (ACR/ EULAR). Донорам и больным исследовали кровь на наличие антител к каталазе иммуоферментным методом с использованием магнитосорбентов при поступлении в стационар и перед выпиской.

Было обнаружено, что у больных системной склеродермией наблюдается снижение оксидазной активности каталазы, а также повышение уровня антител к ней по сравнению с контрольной группой. Обнаружена статистически значимая закономерность зависимости концентрации иммуноглобулинов к каталазе от активности и характера течения основного заболевания. Для оценки активности патологического процесса при системной склеродермии применена комплексная оценка двух показателей: ферментативной активности и содержания антител к ней. Определено, что аутоантитела к каталазе чаще выявляются у больных системной склеродермией с высокой активностью болезни, подостром и острым течением заболевания, а также при вовлечении в патологический процесс легких, кожи, почек, суставов, нервной системы, что убедительно подтвердил корреляционный анализ. Особенно важно, что антитела к каталазе определяются на ранних начальных стадиях развития склеродермического процесса и имеют особенное диагностическое значение, а их динамика может лечь в основу оценки эффективности проводимой терапии.

Изменение биохимической активности каталазы, увеличение титра антител к ней, являются дополнительными критериями диагностики системной склеродермии. Мониторинг этих показателей в условиях стационара способствует оценке эффективности и возможной коррекции терапии, что подтверждает включение в комплекс лечения экстракорпоральных методов лечения, таких как плазмаферез, а исследование в системе биохимической активности каталазы и антителообразования к ней развивают наши знания о развитии склеродермического процесса и ставят перед нами новые направления в этих исследованиях.

*Ключевые слова:* каталаза, системная склеродермия, антитела, магнитосорбенты, диагностика, активность

### **Адрес для переписки:**

*Емельянова Ольга Ивановна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
клинической и экспериментальной ревматологии  
имени А.Б. Зборовского»  
400138, Россия, г. Волгоград, ул. Землячки, 76.  
Тел.: 8 (8442) 78-90-98.  
Факс: 8 (8442) 54-32-01.  
E-mail: emelyanova.vlg@mail.ru*

### **Address for correspondence:**

*Emelyanova Olga I.  
A. Zborovskiy Research Institute for Clinical and Experimental  
Rheumatology  
400138, Russian Federation, Volgograd, Zemlyachka str., 76.  
Phone: 7 (8442) 78-90-98.  
Fax: 7 (8442) 54-32-01.  
E-mail: emelyanova.vlg@mail.ru*

### **Образец цитирования:**

*О.И. Емельянова, И.П. Гонтарь, О.А. Русанова,  
И.А. Зборовская «Антитела к каталазе у больных  
системной склеродермией как диагностический  
и прогностический маркер этого заболевания»  
// Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 6.  
С. 1179-1184. doi: 10.15789/1563-0625-CAI-2098  
© Емельянова О.И. и соавт., 2020*

### **For citation:**

*O.I. Emelyanova, I.P. Gontar, O.A. Rusanova,  
I.A. Zborovskaya "Catalase antibodies in patients with  
systemic scleroderma as a diagnostic and prognostic marker  
of the disease", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 6, pp. 1179-1184.  
doi: 10.15789/1563-0625-CAI-2098  
DOI: 10.15789/1563-0625-CAI-2098*

## CATALASE ANTIBODIES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA AS A DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC MARKER OF THE DISEASE

Emelyanova O.I., Gontar I.P., Rusanova O.A., Zborovskaya I.A.

A. Zborovsky Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

**Abstract.** The study covered 30 apparently healthy individuals and 38 patients with systemic scleroderma. The patients gave their consent to participate in the study in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki in the current (2013) version (ACR/EULAR). The donors and patients had their blood tested for catalase antibodies with immunoenzyme assay and using magnetic sorbents upon hospital admission and before discharge. It was found that the patients with systemic scleroderma had a reduced oxidase activity of catalase as well as elevated catalase antibodies, compared with the controls. We revealed a statistically significant regularity that the concentration of catalase immunoglobulins is associated with activity and course of the disease. To assess the activity of systemic scleroderma we performed a complex evaluation of two parameters: enzymatic activity and catalase antibody levels. It was established that catalase autoantibodies are mostly revealed in patients with high-activity scleroderma, subacute and acute course of the disease, and when the lungs, skin, kidneys, joints and nervous system were involved, which was conclusively confirmed by a correlation analysis. It is especially important that catalase antibodies should be revealed at early stage of the disease development; they are of especial diagnostic importance, and their changes over time may form the basis for assessing efficiency of administered therapy. The changes in biochemical activity of catalase, elevated antibody titers provide additional criteria of diagnosis in systemic scleroderma. Monitoring of these parameters in hospital settings helps to evaluate the effectiveness of administered therapy and adjust its correction, which is confirmed by inclusion of such extracorporeal techniques as plasma separation into the combined treatment schedules. Studying biochemical activity of catalase and formation of catalase antibodies expands our understanding of scleroderma development and opens new avenues for research.

*Keywords:* catalase, systemic scleroderma, antibodies, magnetocontrollable sorbents, diagnostics, activity

Хроническое аутоиммунное заболевание с прогрессирующим течением, включающее многофакторные этиологические причины, сопровождающиеся склеротическими изменениями внутренних органов и систем, вазоспастическими микроциркуляторными нарушениями по типу синдрома Рейно, — является системной склеродермией [1, 2].

Свободнорадикальному окислению в развитии склеродермического процесса уделяется неослабевающее внимание, сопровождающееся активацией метаболизма клеток, выходом значительного количества активных форм кислорода (АФК), стимулирующего хемотаксис нейтрофилов, процесса фагоцитоза, что может губительно воздействовать на макромолекулы, органеллы клетки, инициируя процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводя к каскадному повреждению клеток с выходом лизосомальных ферментов, изменению структурных белков, гликопротеидов и в целом соединительной ткани. Тормозящим моментом этого лавинообразного патологического процесса является система антиокислительной защиты. Важным звеном обмена веществ, участвующих в нормализации

концентрации АФК, является каталаза (КАТ), разлагающая перекись водорода на воду и молекулярный кислород. Аутоиммунные сдвиги при ССД, наличие антигенных детерминант энзимов, в том числе и каталазы, может происходить как в результате участия ее в дезактивации АФК, так в индукции антител к ней [3, 4, 5].

**Цель исследования** — изучение роли антител к каталазе в патогенезе, диагностике, прогнозе при склеродермическом процессе.

### Материалы и методы

Было обследовано 30 практически здоровых лиц, 38 больных системной склеродермией. Данные больные давали информированное согласие на участие в обследовании, которое проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации пересмотра 2013 года (ACR/EULAR). В исследование включали пациентов старше 18 лет с наличием информированного согласия и подтвержденным диагнозом ССД. Не были использованы больные с сопутствующими заболеваниями, требовавшими дополнительно-

го лечения (сахарным диабетом 1-го или 2-го типа, ХСН III и IV ФК, хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии, дыхательной недостаточностью 2-й и 3-й степени, злокачественными опухолями, вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией, алкоголизмом и психическими расстройствами), а также беременных женщин. Донорам и больным исследовали кровь на наличие антител к каталазе иммуноферментным методом с использованием магнитосорбентов при поступлении в стационар и перед выпиской [6, 7]. Полученные результаты оценивали в единицах оптической плотности (е. о. п.) и считали положительными при превышении величин экстинкции, найденных для здоровых лиц, более чем на  $2\sigma$ . Исходным антигеном явился коммерческий препарат КАТ производства НПО «РЕАХИМ» с активностью 380 Ед/мл. В исследованиях применяли раствор с разведением 200 мкг/мл по белку. Для получения иммобилизованной формы КАТ использовали раствор с концентрацией 1,4 мг/мл по белку [8].

Статистическая обработка данных проводилась с применением программного пакета Statistica 6,0 for Windows. Выборочные характеристики выражались как среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD). Связь между количественными признаками определяли методом корреляционного анализа (учитывали коэффициент корреляции  $r$  достоверность корреляции  $p$ ). Значимыми считали показатели при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

Цифровое выражение средней концентрации антител к каталазе у доноров, по данным иммуноферментного анализа, составила  $0,0696 \pm 0,021$  е. о. п. Определив среднее количество АТ к

КАТ контроля, вычислили уровень нормальных показателей оптической плотности, определяемый как  $M \pm SD$ . Поэтому значения оптической плотности  $0,115$  е. о. п. в ELISA-тесте были приняты за границу нормы, показатели, превышающие эти значения, считались положительными по антителам к каталазе. Среднее значение ферментативной активности каталазы составило  $24,63 \pm 3,63$  мкКАТ/мл.

При изучении в целом группы больных ССД отмечено достоверное снижение энзиматической активности фермента, но и увеличение содержания АТ к КАТ по сравнению с донорами ( $p < 0,001$ ). Уменьшение биохимической активности каталазы может быть связано с образованием специфических антител к энзиму. Их угнетающее воздействие реализуется путем изменения стереометрии молекулы фермента и непосредственной блокадой ее активных центров, реализующее ее основной биохимический механизм окисления свободных радикалов. Поэтому при аутоиммунных заболеваниях даже незначительное повышение синтеза фермента не может компенсировать эту функциональную недостаточность. Взаимодействие энзима с АФК и продуктами свободнорадикальных процессов, возможно, изменяет конформационное строение молекулы фермента, что приводит к экспрессии скрытых антигенных эпитопов каталазы, и она приобретает свойства аутоантигена. Анализ количества антител к каталазе показал тесную взаимосвязь с активностью системной склеродермии. Умеренная и высокая активность превышала значения у больных с низкой активностью заболевания, и она была достоверно выше значений доноров ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). Тенденция к росту количества аутоантител у больных с повышением активности склеродермического процесса обуславли-

**ТАБЛИЦА 1. АКТИВНОСТЬ КАТАЛАЗЫ И АНТИТЕЛА К КАТАЛАЗЕ У БОЛЬНЫХ ССД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА, М (SD)**

TABLE 1. CATALASE ACTIVITY AND CATALASE ANTIBODIES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA DEPENDING ON DISEASE ACTIVITY, M (SD)

Группа Group	n	Активность КАТ, Ед/мл Catalase activity, U/ml	АТ к КАТ, е. о. п. Catalase antibodies, absorbance units
Здоровые доноры Healthy donors	30	23,59 (3,55)	0,069 (0,021)
Больные ССД, I степень активности Patients with systemic scleroderma, disease activity degree I	2	25,76 (2,68)	0,052 (0,021)
II степень активности Disease activity degree II	27	21,06 (4,25)	0,146 (0,084)
III степень активности Disease activity degree III	9	18,22 (5,7)	0,162 (0,063)

**ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К КАТАЛАЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ ССД**

TABLE 2. DETECTION RATE OF CATALASE ANTIBODIES DEPENDING ON SYSTEMIC SCLERODERMA ACTIVITY

Активность ССД Systemic scleroderma activity	АТ к КАТ не обнаружены No catalase antibodies	АТ к КАТ обнаружены Catalase antibodies present
<b>I степень активности</b> Disease activity degree I	2	0
<b>II степень активности</b> Disease activity degree II	7	20
<b>III степень активности</b> Disease activity degree III	1	8

**ТАБЛИЦА 3. АКТИВНОСТЬ КАТАЛАЗЫ И АНТИТЕЛА К КАТАЛАЗЕ У БОЛЬНЫХ ССД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, М (SD)**

TABLE 3. CATALASE ACTIVITY AND CATALASE ANTIBODIES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA DEPENDING ON THE COURSE OF DISEASE, M (SD)

Показатель Index	Острое течение M (SD) Acute (n = 2)	Подострое течение Subacute M (SD) (n = 25)	Хроническое течение Chronic M (SD) (n = 11)	p
<b>Активность КАТ, мк/мл</b> Catalase activity, μkat/ml	19,59 (3,55)	20,41 (4,86)	20,53 (6,13)	0,974
<b>Уровень антител к КАТ, е. о. п.</b> Catalase antibodies, absorbance units	0,198 (0,018)	0,158 (0,076)	0,112 (0,078)	0,352

вало минимальную и умеренно-максимальную степень активности заболевания ( $p < 0,001$ ). Низкая активность ССД не синтезировала антитела, в то время как у больных с умеренной и высокой активности они определялись (табл. 2).

Перед выпиской из стационара у больных ССД на фоне улучшения общих клинико-лабораторных показателей отмечалось повышение активности исследуемого фермента. Это связано со снижением активности склеродермического процесса на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии, при этом уменьшалось и количество специфических аутоантител.

У больных ССД с хроническим течением при поступлении в стационар отмечается повышение изучаемых показателей по сравнению с донорами. В процессе лечения уровень АТ несколько снизился, и при выписке в данной группе больных наблюдалась тенденция к падению уровня АТ к каталазе ( $p > 0,1$ ). У больных с подострым и острым течением заболевания при поступлении в стационар уровень специфических АТ значительно превосходил показатели доноров ( $p < 0,001$ ) и больных с хроническим вариантом течения ССД

( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Динамическое исследование показателей содержания АТ к КАТ в крови больных склеродермическим процессом позволило установить, что к концу пребывания пациентов в стационаре происходило достоверное их снижение ( $p < 0,05$ ). При изучении вида проводимой терапии на содержание антител к каталазе в сыворотке крови больных ССД было выявлено, что наиболее выраженный эффект лечения наблюдался у больных с применением плазмафереза в сочетании с преднизолоном и иммунодепрессантами, отмечалась отчетливая тенденция к уменьшению количества антител к КАТ ( $p < 0,05$ ) и перед выпиской из стационара содержание антител к КАТ было на уровне показателей границы нормы (табл. 4).

Была проанализирована взаимосвязь различных клинических проявлений у больных ССД с наличием антител к каталазе.

Вовлечение в процесс кожи, почек нередко определяет прогноз основного заболевания. Легочная патология связанная с развитием фиброза, утолщением альвеолярных стенок и интимы сосудов с последующим сужением их просвета

ТАБЛИЦА 4. ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ КАТАЛАЗЫ И АНТИТЕЛ К КАТАЛАЗЕ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ, М (SD)

TABLE 4. CHANGES IN CATALASE ACTIVITY AND CATALASE ANTIBODIES DURING THERAPY, M (SD)

Больные Patients (n)	Показатель Index	При поступлении Upon admission	При выписке Upon discharge	P
<b>Все больные ССД</b> All patients with systemic scleroderma (n = 38)	<b>Активность каталазы,</b> мкКАТ/мл Catalase activity, $\mu$ kat/ml	21,26 (5,06)	23,36 (3,46)	< 0,001
	<b>Уровень антител к каталазе, е. о. п.</b> Catalase antibodies, absorbance units	0,142 (0,084)	0,113 (0,068)	< 0,001
<b>Лечение цитотоксическими препаратами в комбинации с кортикостероидами</b> Cytotoxic therapy in combination with corticosteroids (n = 10)	<b>Активность каталазы,</b> мкКАТ/мл Catalase activity, $\mu$ kat/ml	21,80 (5,64)	23,54 (0,061)	< 0,001
	<b>Уровень антител к каталазе, е. о. п.</b> Catalase antibodies, absorbance units	0,136 (0,078)	0,110 (0,052)	< 0,001
<b>Комплексная терапия с включением плазмафереза</b> Complex therapy including plasma separation (n = 13)	<b>Активность каталазы,</b> мкКАТ/мл Catalase activity, $\mu$ kat/ml	22,17 (4,58)	24,63 (6,03)	< 0,001
	<b>Уровень антител к каталазе, е. о. п.</b> Catalase antibodies, absorbance units	0,145 (0,084)	0,104 (0,025)	< 0,001

также может привести к терминальному исходу. Частое вовлечение опорно-двигательного аппарата в склеродермический процесс является наиболее частым и характерным проявлением ССД, что имеет значительное диагностическое и дифференциально-диагностическое значение. Изменения со стороны поражения суставов отличаются многообразием и варьируют от переходящих артралгий до тяжелых деформаций. Нервная система не остается в стороне от вовлечения в основной патологический процесс и откладывает определенный отпечаток на клиническую картину заболевания и его течение.

Корреляционный анализ выявил связь уровня антител к каталазе с тяжестью поражения кожи ( $r = 0,362$ ;  $p = 0,004$ ), почек ( $r = 0,384$ ;  $p = 0,004$ ), суставов ( $r = 0,376$ ;  $p = 0,006$ ), легких ( $r = 0,294$ ;  $p = 0,031$ ) и поражением нервной системы ( $r = 0,276$ ;  $p = 0,034$ ).

Активность воспалительного процесса, образование АФК требует нивелирования их по-

вреждающих эффектов вследствие значительного участия антиоксидантной системы. Наличие аутоантител к энзиму, недостаточная активность фермента полностью не предотвращают свободнорадикальное повреждение тканей и систем.

## Выводы

Таким образом, определение антител к каталазе у больных системной склеродермией стало более чувствительным вариантом иммуноферментного анализа с помощью магнитосорбентов, обладает диагностической информативностью об активности висцеральной патологии и может быть использовано как дополнительный метод иммунодиагностики склеродермического процесса и контроля эффективности проводимой терапии. Использование экстракорпоральной терапии в комплексном лечении больных ССД, включение в нее плазмафереза свидетельствует о современном патогенетическом этапе лечения больных данного профиля.

## Список литературы / References

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия – мультидисциплинарная проблема // Научно-практическая ревматология, 2011. № 2. С. 10-14. [Guseva N.G. Systemic scleroderma is a multidisciplinary problem. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*, 2011, no. 2, pp. 10-14. (In Russ.)]

2. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз // Научно-практическая ревматология, 2007. № 1. С. 39-45. [Guseva N.G. Systemic scleroderma: early diagnosis and prognosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*, 2007, no. 1, pp. 39-45. (In Russ.)]
3. Гонтарь И.П., Сычева Г.Ф., Александров А.В., Шилова Л.Н., Симакова Е.С., Емельянов Н.Н., Матасова Н.А., Маслакова Л.А., Зборовский А.Б. Эмульсионная полимеризация как метод, модифицирующий ферменты с сохранением биологических свойств их наноструктур // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2010. № 12. С. 715-719. [Gontar I.P., Sycheva G.F., Aleksandrov A.V., Shilova L.N., Simakova E.S., Emelyanov N.N., Matasova N.A., Maslakova L.A., Zborovskiy A.B. Emulsion polymerization as a method that modifies enzymes while preserving the biological properties of their nanostructures. *Byulleten eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2010, no. 12, pp. 715-719. (In Russ.)]
4. Гонтарь И.П., Зборовский А.Б., Левкин С.В., Сычева Г.Ф. Способ получения магнитных полиакриламидных гранул. Авторское свидетельство № 1582657-1990. [Gontar I.P., Zborovskiy A.B., Levkin S.V., Sycheva G.F. Method for obtaining magnetic polyacrylamide granules. Copyright No. 1582657-1990.]
5. Зборовская И.А. Ревматические болезни и антиоксидантная система. М.: Медицина, 2005. 128 с. [Zborovskaya I.A. Rheumatic diseases and the antioxidant system. Moscow: Medicine, 2005. 128 p.]
6. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело, 1988. № 1. С. 16-19. [Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Method for determining catalase activity. *Laboratornoe delo = Laboratory Diagnostic*, 1988, no. 1, pp. 16-19. (In Russ.)]
7. Havir E.A., McHale H.A. Purification and characterization of an isozyme of catalase with enhanced peroxidatic activity from leaves of *Nicotiana glauca*. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1990, Vol. 283, no. 2, pp. 491-495.
8. Masters C., Pegg M., Crane D. On the multiplicity of the enzyme catalase in mammalian liver. *Mol. Cell. Biochem.*, 1986, Vol. 70, no. 2, pp. 113-120.

---

**Авторы:**

**Емельянова О.И.** — к.м.н., ведущий научный сотрудник  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
клинической и экспериментальной ревматологии имени  
А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

**Гонтарь И.П.** — д.м.н., профессор, заведующий  
лабораторией клинической иммунологии ФГБНУ  
«Научно-исследовательский институт клинической  
и экспериментальной ревматологии имени  
А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

**Русанова О.А.** — к.м.н., младший научный сотрудник  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
клинической и экспериментальной ревматологии имени  
А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

**Зборовская И.А.** — д.м.н., профессор, директор  
«ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
клинической и экспериментальной ревматологии имени  
А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

---

**Authors:**

**Emelyanova O.I.**, PhD (Medicine), Leading Research  
Associate, A. Zborovskiy Research Institute for Clinical and  
Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

**Gontar I.P.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head,  
Laboratory of Clinical Immunology, A. Zborovskiy Research  
Institute for Clinical and Experimental Rheumatology,  
Volgograd, Russian Federation

**Rusanova O.A.**, PhD (Medicine), Junior Research Associate,  
A. Zborovskiy Research Institute for Clinical and Experimental  
Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

**Zborovskaya I.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director,  
A. Zborovskiy Research Institute for Clinical and Experimental  
Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

---

Поступила 10.07.2020  
Принята к печати 28.07.2020

---

Received 10.07.2020  
Accepted 28.07.2020