

# ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ АБЗИМОЛОГИИ

Сучков С.В.<sup>1</sup>, Алекберова З.С.<sup>2</sup>, Хитров А.Н.<sup>3</sup>,  
Шогенов З.С.<sup>4</sup>, Воскресенская О.В.<sup>5</sup>, Гнучев Н.В.<sup>6</sup>,  
Габибов А.Г.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва;

<sup>2</sup>ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва;

<sup>3</sup>ММА им. И.М. Сеченова, Москва;

<sup>4</sup>ГКБ №81, Москва;

<sup>5</sup>Институт биоорганической химии им. М.М. Шенякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

<sup>6</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва;

<sup>7</sup>Институт биологии гена РАН, Москва

**Резюме.** Природные каталитические аутоантитела (абзимы), обладающие протеолитической (протабзимы) и ДНК-гидролизующей активностью (ДНК-абзимы) выявляются при аутоиммунной патологии в клинике и в эксперименте. Описана каталитическая активность абзимов у больных с различными формами системной (органонеспецифической) и органоспецифической аутоиммунной патологии, а также возможность их использования для мониторинга активности аутоиммунных заболеваний.

*Ключевые слова:* аутоантитела, протабзимы, ДНК-абзимы.

*Suchkov S.V., Alekberova Z.S., Hitrov A.N., Shogenov Z.S., Voskresenskaya O.V., Gnuchev N.V., Gabibov A.G.*

## ADVANCES AND PERSPECTIVES OF CLINICAL ABZYMOLOGY

**Abstract.** Natural catalytic autoantibodies (abzymes) possessing proteolytic (protoabzymes) and DNA-hydrolysing (DNA-abzymes) activities are detectable in clinical and experimental autoimmune disorders. Catalytic activity of abzymes is revealed in the patients with different forms of systemic (nonspecific) and organ-specific autoimmune pathology. The opportunity of assaying the abzymes for intensity monitoring of autoimmune disease is also described. (*Med. Immunol.*, 2006, vol.8, № 1, pp 23-30)

## Введение

Появление природных аутоантител (аутоАТ) в здоровой популяции доноров рассматривается рядом исследователей как ранний предвестник аутоиммунных нарушений и как один из ключевых факторов в этиопатогенезе аутоиммунных заболеваний, составляющих по данным ВОЗ около трети от общего числа нозологий [3,10,13]. К семейству таких аутоАТ, обладающих перекрестной реактивностью

в весьма широких пределах, принадлежат и природные каталитические аутоАТ – абзимы, потенциально готовые к реализации в организме ряда эффекторных функций, в первую очередь, АТ-опосредованного катализа и цитотоксичности [17, 31].

К настоящему времени охарактеризовано несколько групп природных абзимов, среди которых обоснованный интерес представляют природные аутоАТ с протеолитической (протабзимы) и ДНК-гидролизующей (ДНК-абзимы) активностью. Их этиопатогенетическая роль может быть частично охарактеризована и даже количественно оценена, что продемонстрировано на моделях лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний [1, 2, 26, 27].

### Адрес для переписки:

Хитров Александр Николаевич  
129327 г. Москва, ул. Чичерина, д.2/9, кв. 130.  
Тел.: (495) 186-72-59, факс (495) 267-31-55.  
E-mail: khitrov@volga.msk.ru

## Протабзимы: доминирование среди различных форм органоспецифической аутоиммунной патологии и их возможное патогенетическое и практическое значение

Наиболее ярким примером каталитической активности аутоАТ является гидролиз специфических (маркерных) белков аутоАТ, обнаруженных при заболеваниях аутоиммунной природы, в частности, при бронхиальной астме (БА), аутоиммунном тиреоидите, гемофилии. Показана также специфическая протеолитическая активность белков Бенс-Джонса [28, 35, 42].

У больных с бронхиальной астмой (БА) образуются аутоАТ, способные не только эффективно связывать вазоактивный кишечный нейропептид (VIP), но и специфически его гидролизовать, т.е. осуществлять функцию направленного (антимиелинового) катализа. По данным Paul S. [32], степень дисфункции дыхательных путей при бронхиальной астме обнаруживает достоверную прямую корреляцию с уровнем протеолитической активности сывороточных протабзимов в отношении VIP-пептида, что приводит к формированию в дыхательных путях дефицита VIP-пептида и, соответственно, развитию астматического синдрома.

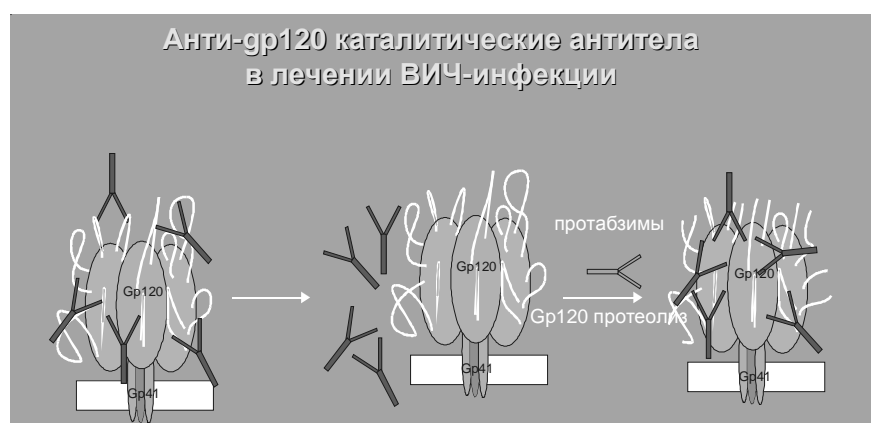
Фракция сывороточных аутоАТ от больных с аутоиммунным тиреоидитом способна специфически расщеплять аутологичный тиреоглобулин, проявляя при этом собственную каталитическую активность, сходную с активностью классических протеаз. Протабзимы, гидролизуя сывороточный тиреоглобулин, способны не только минимизировать аутоиммунный ответ на этот аутоантиген, но и предотвращать при тиреоидите отложение в тканях циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). При этом гидролизующие тиреоглобулин протабзимы обнаруживали обратную корреляцию с тяжестью клини-

ческой картиной аутоиммунного тиреоидита, а на фоне самой абзимотерапии наблюдалось снижение активности заболевания и улучшение состояния пациента [28, 35, 42].

Не исключено, однако, что при одних заболеваниях каталитические аутоАТ могут играть положительную роль, а при других они становятся непосредственными участниками патологических сдвигов. Интересными в этой связи являются предварительные результаты исследований роли протабзимов в патогенезе двух известных форм аутоиммунной патологии – рассеянного склероза (РС) и аутоиммунного миокардита (АМ), когда в крови таких больных выявлялись аутоАТ, обладающие специфической протеолитической активностью в отношении основного белка миелина (ОБМ) и двух типов миозина – скелетного миозина и кардиомиозина.

Так, при РС уровни протеолитической активности аутоАТ заметно отличаются не только между больными и клинически здоровыми донорами, но и между больными РС внутри популяции с различными вариантами течения основного заболевания. Максимальную активность протабзимы проявляют в фазе обострения процесса; минимальную – в ремиссии, что коррелирует с динамикой сывороточного уровня антимиелиновых аутоАТ. Протабзимы отсутствуют у больных РС, серонегативных по аутоАТ к маркерам миелина.

Сопоставление полученных нами экспериментальных результатов с клиническими и инструментальными (ЯМР-томография и др.) данными позволяет предположить, что количество каталитических аутоАТ против ОБМ в сыворотках больных РС с различными вариантами течения заболевания коррелирует с объемом демиелинизации нервных волокон и степенью инвалидизации больного. А с учетом данных мониторинга пациентов с РС на фоне лечения иммуномодуляторами и ноотропными препаратами, продемонстрировавших в ходе лечения заметное снижение уровня протеолитичес-



**Рис. 1.** Перспективы использования абзимов в лечении ВИЧ-инфекции

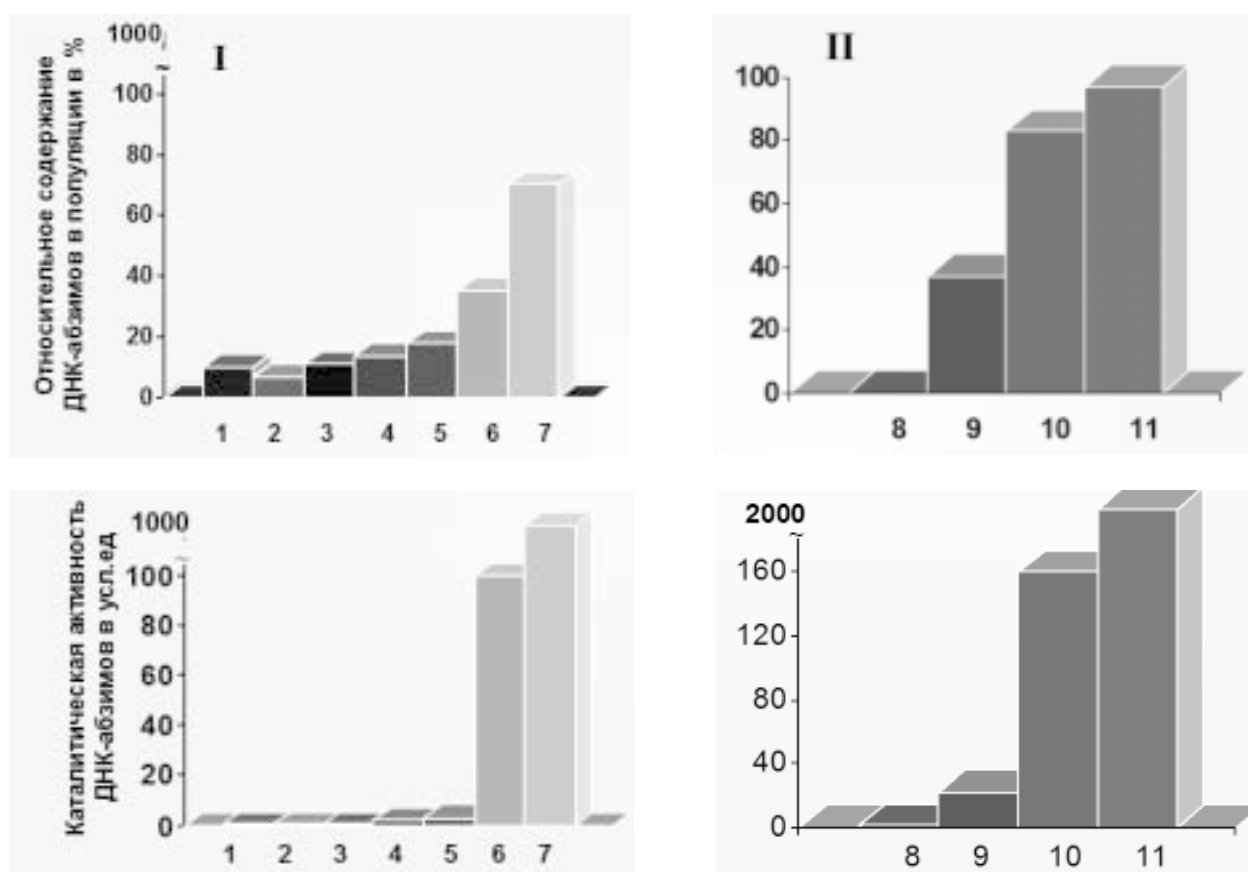
кой активности анти-ОБМ аутоАТ и уменьшение их сывороточной концентрации, можно полагать, что в патогенезе РС каталитическим аутоАТ вообще может принадлежать существенная роль, а протабзимы, в частности, могут быть задействованы в механизмах развития и чередования стадий обострения и ремиссии.

Многообещающим направлением в практическом использовании потенциала АТ с протеолитическими свойствами, по мнению группы японских ученых, могла бы стать модель ВИЧ-инфекции, при которой обнаружены абзимы, обладающие протеолитической активностью в отношении белков оболочки вируса. Среди таких белков перспективной мишенью при разработке нового подхода к лечению ВИЧ-инфекций мог бы стать оболочечный антиген *gp120* (рис. 1), специфическое расщепление которого приводит к существенным сдвигам в состоянии противовирусного иммунитета [45].

## Каталитические антитела в медицине: специфическая деградация аутоантигенов и новые подходы к инактивации патогенов [34]

Расщепление *gp120* в организме пациента позволит преодолеть иммунологическую мимикрию вируса, нарушить упаковку поверхностного антигена, экспонировать его константные эпитопы и обеспечить возможность ликвидации инфекции ВИЧ непосредственно иммунной системой пациента.

Протеолитические абзимы, по мнению Paul S. с соавторами и Gololobov G. с соавторами [18, 34], могли бы вообще стать перспективными молекулярно-клиническими инструментами в диагностике и лечении целого ряда заболеваний, участвуя в формировании пассивного иммунитета за счет реализации в организме пациента собственной функции



**Рис. 2. ДНК-абзимы при системных аутоиммунных заболеваниях.**

А. Распространенность ДНК-абзимов у больных с различными аутоиммунными заболеваниями (А-I) и аутоиммунных мышей различных генетических линий (А-II).

Б. Каталитическая активность ДНК-абзимов у больных с различными аутоиммунными заболеваниями (Б-I) и аутоиммунных мышей различных генетических линий (Б-II).

1 - доноры; 2 - очаговая склеродермия; 3 - системная склеродермия; 4 - аутоиммунный увеит; 5 - дискоидная красная волчанка; 6 - ревматоидный артрит; 7 - системная красная волчанка; 8 - мыши линии BALB/C; 9 - мыши линии SJL/J; 10 - мыши линии NZB/NZW F1; 11 - мыши линии MRL-lpr/lpr.

онального ресурса – способности к специфическому связыванию и сайт-направленному гидролизу объекта-мишени, а также к проявлению при необходимости цитотоксических свойств. В пользу выказанного предположения относительно участия абзимов в формировании пассивного иммунитета свидетельствуют данные ряда исследователей, продемонстрировавшие возможность аутоАТ детей первых двух лет жизни не только специфически связывать, но и гидролизовать как клетки патогенных возбудителей, так и инфицированные клетки-мишени [19, 34].

В настоящее время весьма интенсивно обсуждается возможность принудительного стимулирования В-лимфоцитов к синтезу и секреции каталитических аутоАТ с заданным дизайном, что найдет самое широкое применение в клинической практике для лечения и профилактики аутоиммунных и вирусных заболеваний, имеющих колоссальное социальное значение.

### ДНК-абзимы как возможные молекулярные инструменты в клинике аутоиммунных и опухолевых заболеваний

Патогенетическая роль ДНК-абзимов и физиологический смысл их каталитической активности остаются до сих пор невыясненными и требуют фундаментальных исследований, которые могут внести вклад в понимание механизмов развития некоторых форм аутоиммунной и опухолевой патологии, а также найти эффективное применение в клинической диагностике широкого круга заболеваний, сопря-

женных с аутоиммунными нарушениями. Тем не менее, доказана широкая распространенность ДНК-абзимов при заболеваниях аутоиммунной природы, среди которых особое место занимают системная красная волчанка (СКВ) и ревматоидный артрит (РА) (рис. 2).

Установлено, что при СКВ, например, средние уровни каталитической и цитотоксической активности ДНК-абзимов, достоверно коррелируя между собой в достаточно широком диапазоне величин, обнаруживают выраженную зависимость от клинико-иммунологической картины заболевания.

Так, максимальный уровень цитотоксического эффекта ДНК-абзимов отмечен у больных с 3-й степенью активности СКВ, имеющих верхние значения по количественной шкале признаков SLEDAI и выраженную картину иммунопатологических сдвигов [4, 5]. Наоборот, минимальные значения уровня абзимоопосредуемой цитотоксичности обнаружены среди больных с 1-й степенью активности заболевания и стертой картиной иммунопатологии. ДНК-абзимы, полученные из крови больных РА, проявляли в отношении клеток-мишеней заметно меньшую цитотоксичность, а абзимы от больных с системной склеродермией цитотоксических свойств вообще были лишены, что свидетельствовало о доминирующей роли ДНК-абзимов в патогенезе тех групп заболеваний, при которых семейство ДНК-связывающих аутоАТ с различными уровнями специфичности и функциональности играет ключевую роль [6, 7].

Было установлено существование, по меньшей мере, двух различных механизмов реализации цитотоксического потенциала ДНК-абзимов (рис. 3) – путем апоптоза и путем прямого цитотоксического

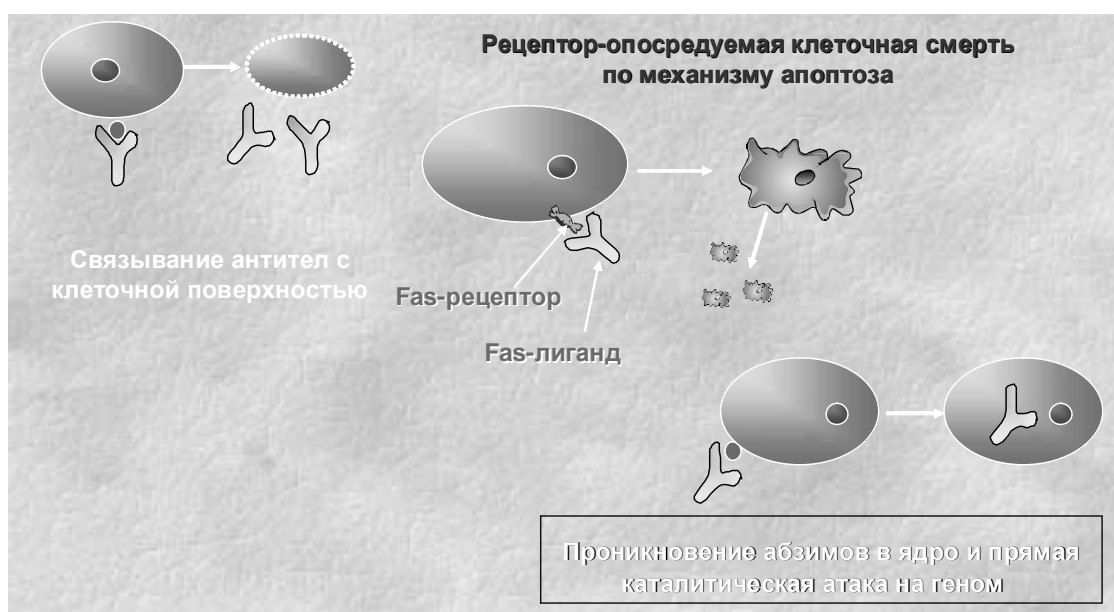


Рис.3. Механизмы реализации цитотоксического потенциала ДНК-абзимов

эффекта на клетку-мишень, причем характер такого эффекта полностью опровергал сделанное ранее предположение об участии в опосредуемых ДНК-абзимами механизмах цитотоксичности компонента [20, 21].

Известно, что апоптотические клетки у больных СКВ и РА - это основные мишени для цитотоксического действия анти-ДНК аутоАТ [8, 9, 30, 39], в связи с чем перекрестно-реагирующие с апоптотическими клетками ДНК-абзимы могут вызывать деградацию этих клеток и, как итог, провоцировать развитие ряда клинических синдромов – в случае кросс-реактивности с эндотелием клубочков и сосудистого русла дермы у больных СКВ – формирование люпус-нефрита и кожного синдрома, а в случае кросс-реактивности с антигенами синовиальной оболочки суставов у больных РА – возникновение суставного синдрома [14, 21]. В пользу первого предположения относительно риска развития нефротического синдрома у больных СКВ, серопозитивных по ДНК-абзимам, свидетельствуют данные о том, что у части таких больных в стадии обострения уровни каталитической и цитотоксической активности ДНК-абзимов, а также их титры снижаются, что коррелирует также с уменьшением сывороточной концентрации ДНК-связывающих аутоАТ [4, 5]. Не исключено, что определенная квота из таких «ускользающих» от клинициста ДНК-абзимов формирует в почечных клубочках «депо» ДНК-абзимов, участвующих в индукции апоптоза и, соответственно, запуске нефротического процесса и формировании симптомов люпус-нефрита. Накопленный нами клинический опыт и экспериментальный материал показывают, в частности, что серонегативные в отношении ДНК-абзимов случаи СКВ имеют менее благоприятный прогноз, чем в присутствии таких аутоАТ [29, 43, 44, 47].

Совсем недавно в литературе появились первые сведения о ДНК-гидролизующих аутоАТ у больных с рассеянным склерозом, при вирусных гепа-

титах В и С, хотя каких-либо данных в отношении клинической ценности ДНК-абзимов при вышеуказанных формах патологии авторы не приводят. Обсуждается также возможность использования ДНК-абзимов в качестве молекулярных зондов и диагностических инструментов в практике ведения больных с грибковыми заболеваниями дыхательных путей [37]. Не исключено, что в каталитической активности аутоАТ, в частности, ДНК-абзимов запрограммирован, по мнению ряда исследователей, дополнительный ферментативный ресурс, реализация которого связана с особыми условиями метаболизма, например, при формировании аутоиммунного конфликта, на фоне инфекции или в период беременности.

ДНК-гидролизующие аутоАТ, выделенные из мочи больных миеломой, в отличие от обычных для миеломы аутоАТ Бенс-Джонса также цитотоксичны, обнаруживая при этом заметную негативную корреляцию с тяжестью клинической картины заболевания [36, 41]. Высокие уровни каталитической и цитотоксической активности ДНК-абзимов, коррелирующие с тяжестью заболевания и степенью выраженности клинической симптоматики, установлены также для ряда заболеваний лимфопролиферативной природы, протекающих с формированием признаков аутоиммунного конфликта.

Обладая уникальными каталитическими и цитотоксическими свойствами, ДНК-абзимы способны выступать в роли мощного регулятора апоптоза и других механизмов цитотоксичности при системных аутоиммунных и опухолевых заболеваниях, претендуя при этом на роль дополнительного инструмента в диагностике, в частности, СКВ и, возможно, РА. Не исключено, что в ближайшем будущем на основе ДНК-абзимов будут созданы иммунодиагностикумы нового поколения, позволяющие давать количественную оценку абзимоопосредованному апоптозу и интерпретировать полученные данные в рамках нерешенных клинических задач.

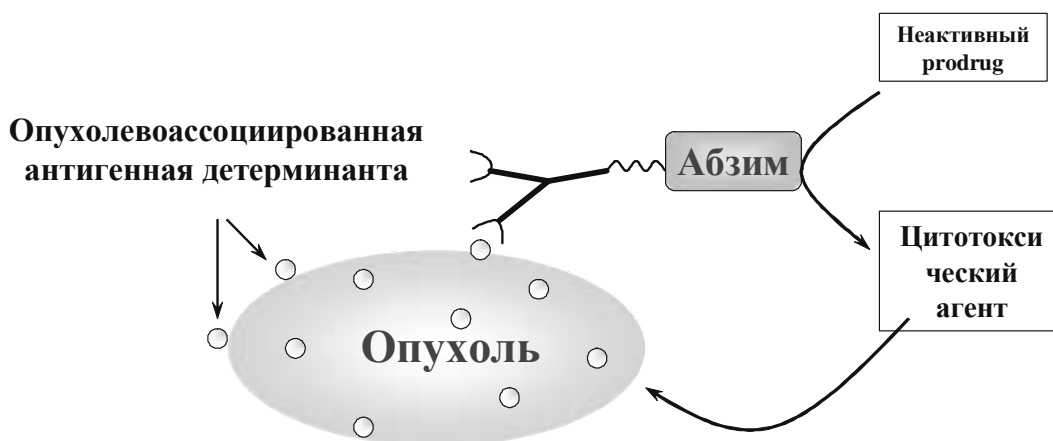


Рис. 4. Антителоопосредованная *prodrug* энзимотерапия

Ранее нами было показано, что природные ДНК-абзимы, помимо аутоиммунной и опухолевой патологии, встречаются также и у здоровых лиц. Это не удивительно, ибо природные ДНК-связывающие аутоАТ (в том числе, с каталитическими и цитотоксическими свойствами), обнаруживаемые у 1-2% клинически здоровых доноров, могут быть сопряжены с развитием ранних аутоиммунных конфликтов, скрытых от глаз клинициста. Формирование на этом латентном этапе дисбаланса в процессах физиологического апоптоза может стать в дальнейшем одной из причин развития клинической картины заболевания. При этом кандидатами на роль одного из индукторов аутоиммунного процесса могут служить ДНК-абзимы, способные вносить нарушения в изначально сбалансированный уровень физиологического апоптоза или же просто стимулировать деградацию иммуногенной ДНК в составе комплексов с нуклеосомами. Поэтому продемонстрированный нами ранее факт прямой зависимости степени тяжести и активности СКВ от уровней каталитической и цитотоксической активности ДНК-абзимов не противоречит другим работам, в которых на различных экспериментальных моделях СКВ четко отслежена зависимость аутоиммунного процесса и его клинической картины от степени дисбаланса в механизмах апоптоза.

Таким образом, будучи каталитически активными, ДНК-абзимы, относящиеся к семейству ДНК-связывающих аутоАТ, могут играть при заболеваниях аутоиммунной природы весьма существенную роль в регуляции иммунного гомеостаза с одной стороны и представлять практическую ценность при разработке современных методов иммунодиагностики и иммунотерапии.

## Перспективы использования каталитических антител в практической медицине

Помимо различных аспектов непосредственного использования абзимов в клинической практике, особый интерес у исследователей, врачей-экспертов и клиницистов вызывают перспективы создания на основе абзимов биоинженерных конструкций с последующим использованием их в фундаментальной и практической медицине.

Одно из направлений, развивающихся наиболее динамично, связано с созданием каталитических АТ, способных связывать и разрушать циркулирующие в периферической крови наркотические средства до момента инициализации ими токсических эффектов на нервную и другие системы и ткани [12, 15, 23, 24, 25]. Так, группой Landry D. были получены моноклональные АТ, способные катализировать гидролиз кокаина, причем лечебный эффект таких

АТ был неопровержимо доказан на различных экспериментальных и клинических моделях, тогда как у АТ, лишенных каталитических свойств, подобный эффект отсутствовал [15, 23, 24, 25]. Авторы этих и более поздних работ и критических обзоров полагают, что моноклональные АТ, обладающие антикокаиновым каталитическим потенциалом, могут быть использованы как «периферические блокаторы» кокаина для создания лекарственных средств в терапии состояний зависимости от кокаина и его аналогов [1, 2].

Второе направление касается разработки нового поколения лекарственных средств для целей антимитозной (сайт-направленной) противоопухолевой химиотерапии, в программах которой вместо традиционных бактериальных ферментов-активаторов (ADEPT, antibody-directed enzyme prodrug therapy), используются абзимы, осуществляющие активацию лекарственного предшественника (ADAPT, antibody-directed abzyme prodrug therapy) в момент его доставки к ткани - и органу-мишени (рис. 4). Новые фармакоконструкции, использующие в своем составе адаптированный для организма человека (humanized) абзим, позволили более эффективно и рационально применять методы prodrug-терапии в комплексном лечении ряда злокачественных новообразований [40, 46]. Интересных результатов в этом плане добились Shabat D. с коллегами, которые, использовав системы prodrug-абзимотерапии при глиобластомах, продемонстрировали заметный клинический эффект уже к концу первого месяца лечения [40]. Биоинженерные каталитические АТ с заданной специфичностью и свойствами могли бы вообще стать основой для конструирования лекарственных средств, способных узнавать опухолевую ткань-мишень и избирательно ее разрушать, оставляя близлежащие здоровые клетки интактными [38].

Как считают Friboulet A. и соавторы [11, 16, 33], каталитические АТ с терапевтическими функциями, планируемые для использования в современных схемах лечения, должны удовлетворять двум основным критериям – узнавать и связывать клетку или молекулу-мишень и специфически и избирательно связав осуществлять адекватные функции катализа. В этом плане следует отметить группу исследователей, впервые обнаруживших в крови больных гемофилией А-типа (X-сцепленным рецессивным заболеванием крови с образованием дефектного фактора VIII) аутоАТ к фактору VIII, способных нейтрализовать этот фактор путем его АТ-опосредованного гидролиза [22]. При этом на примере гемофилии была продемонстрирована прямая корреляция между уровнем гидролиза циркулирующей в крови пациентов молекулы-мишени (фактора VIII) и ухудшением клинической картины заболевания в целом.

И еще одна область клинической медицины – диабетология – оказалась вовлеченной в процесс разработок нового поколения инсулиновых препаратов на основе протеолитических абзимов, присутствие которых в составе лекарственного средства, по мнению разработчиков, может внести весомый вклад в решение проблемы контролируемого поступления инсулина к тканям [48].

Среди базовых задач нового направления, раскрывающего принципиально новые перспективы в лечебно-диагностической практике, следует отметить:

1. Исследование частоты встречаемости и уровней каталитической активности абзимов при различных заболеваниях аутоиммунной, инфекционной и опухолевой природы;

2. Проведение сравнительного исследования каталитического и цитотоксического потенциалов абзимов у больных с различными клиническими формами различных заболеваний;

3. Изучение механизмов реализации цитотоксических свойств абзимов в зависимости от их каталитического ресурса и оценка степени корреляции функциональных свойств абзимов с клинико-иммунологическими особенностями конкретного заболевания.

## Список литературы

1. Невинский Г.А., Канышкова Т.Г., Бунева В.Н. Природные каталитически активные антитела (абзимы) в норме и при патологии// Биохимия.- 2000.- №65(11). - с.1473-1487.

2. Невинский Г.А., Канышкова Т.Г., Семенов Д.В., Бунева В.Н. Каталитически активные антитела и их возможная биологическая функция// Вестник РАМН.- 2001.- №2.-38-45.

3. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.// Иммунология. –М.: Мир, 2000.-654 с.

4. Сучков С.В., Габибов А.Г., Алекберова З.С. ДНК-абзимы и их потенциальные возможности в серодиагностике системных аутоиммунных заболеваний// В сборнике трудов 4-го Конгресса Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ).- 2001.-№ 2.-с.222.

5. Сучков С.В., Габибов А.Г., Алекберова З.С., Гнучев Н.В. ДНК-абзимы и их клиническое значение при СКВ// Тер. Архив.- 2001.- №10.-с.58-65.

6. Сучков С.В., Наумова Т.Е., Хитров А.Н., Агеев В.А., Огнева Е.А., Алекберова З.С., Дурова О.М., Пономаренко Н.А., Габибов А.Г. Новые механизмы антителоопосредованной цитотоксичности и их возможная роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний// Молекулярная медицина.- 2005.-№1.- с.32-36.

7. Сучков С.В., Хитров А.Н., Наумова Т.Е., Огнева Е.А., Агеев В.А., Габибов А.Г., Алекберова З.С. Современная модель патогенеза ревматоидного ар-

трита и ее место в клинической практике// Тер. Архив.- 2004.- №76(24).-с.83-87.

8. Alarcon-Segovia D., Llorente L., Ruiz-Arguelles A. Autoantibodies that penetrate into living cells// In: Autoantibodies Peter J.B., Shoenfeld Y. (eds)/ Elsevier Science B.V., Amsterdam.- 1996.- p.96-102.

9. Alarcon-Segovia D., Ruiz-Arguelles A., Llorente L. Broken dogma: penetration of autoantibodies into living cells// Immunol. Today.- 1996.-Vol.17(4).-p.163-164.

10. Asakura K., Rodriguez M. A unique population of circulating autoantibodies promotes central nervous system remyelination// Mult. Scler.-1998.-Vol. 4.-p.217-221.

11. Blackburn G.M., Deng S.X. Catalytic antibodies for the hydrolysis of unactivated peptides// Biochem. Soc. Trans.- 1993.-Vol. 21(4).-p.1102-1107.

12. Bosron W.F., Hurley T.D. Lessons from a bacterial cocaine esterase// Nat Struct Biol.- 2002.-Vol. 9(1).-p. 4-5.

13. Cabral A.R., Alarcyn-Segovia D. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus// Curr. Opin. Rheumatol.- 1997.-Vol. 9(5).-p. 387-392.

14. Chan T.M., Cheng I.K. Identification of endothelial cell membrane proteins that bind anti-DNA antibodies from patients with systemic lupus erythematosus by direct and indirect mechanisms// J. Autoimmun. -1997.-Vol. 10(5).-p. 433-439.

15. De Prada P., Winger G., Landry D.W. Application of artificial enzymes to the problem of cocaine// Ann. N. Y. Acad. Sci.- 2000.-Vol. 909.-p. 159-169.

16. Friboulet A., Avalle B., Debat H., Thomas D. A possible role of catalytic antibodies in metabolism// Immunol. Today.- 1999.-Vol. 20(10).-p. 474-475.

17. Gololobov G., Sun M., Paul S. Innate antibody catalysis// Mol. Immunol.- 1999.-Vol. 36(18).-p. 1215-1222.

18. Gololobov G., Tramontano A., Paul S. Nucleophilic proteolytic antibodies// Appl. Biochem. Biotechnol.- 2000.-Vol. 83(1-3).-p. 221-231.

19. Kanyshkova T.G., Semenov D.V., Khlimankov D.Yu., Buneva V.N., Nevinsky G.A. FEBS Letters// 1997.-Vol.416.-p. 23-27.

20. Kozyr A.V., Kolesnikov A.V., Aleksandrova E.S., Sashchenko L.P., Gnuchev N.V., Favorov P.V. Novel functional activities of anti-DNA autoantibodies from sera of patients with lymphoproliferative and autoimmune diseases // Appl. Biochem. Biotechnol. -1998.-Vol. 75.-p. 45-61.

21. Kozyr A.V., Kolesnikov A.V., Zelenova N.A., Sashchenko L.P., Mikhalap S.V., Bulina M.E. Autoantibodies to nuclear antigens// Biotechnol. and Appl. Biochem.- 2000.- Vol. 83.-p. 255-270.

22. Lacroix-Desmazes S., Sooryanarayana M.A., Kazatchkine M.D., Kaveri S.V. Factor VIII inhibitor with catalytic activity towards factor VIII.// Haematologica.- 2000.-Vol. 85(10 Suppl).-p. 89-92.

23. Landry D.W. Immunotherapy for cocaine addiction// *Sci. Am.* -1997.-Vol. 276(2).-p. 42-45.
24. Landry D.W., Yang G.X. Anti-cocaine catalytic antibodies a novel approach to the problem of addiction// *J. Addict. Dis.* -1997.-Vol. 16(3).-p. 1-17.
25. Landry D.W., Zhao K., Yang G.X., Glickman M., Georgiadis T.M. Antibody-catalyzed degradation of cocaine// *Science.*-1993.-Vol. 259(5103).-p. 1899-1901.
26. Li L., Kaveri S., Tyutyulkova S., Kazatchkine M.D., Paul S. Catalytic activity of anti-thyroglobulin antibodies// *Ann. N. Y. Acad. Sci.* -1995.-Vol. 764.-p. 570-572.
27. Li T., Janda K.D., Ashley J.A., Lerner R.A. Antibody catalyzed cationic cyclization// *Science.* -1994.-Vol. 264(5163).-p. 1289-1293.
28. Li L., Paul S., Tyutyulkova, Kazatchkine M.D., Kavery S. Catalytic activity of anti-thyroglobulin antibodies// *J. Immunol.* -1995.-Vol. 154(7).-p. 3328-3332.
29. Mason L.J., Isenberg D.A. Immunopathogenesis of SLE// *Baillieres Clin. Rheum.*- 1998.-Vol. 12(3).-p. 385-403.
30. Papo T., Parizot C., Ortova M., Piette J.C., Frances C., Debre P. et al. Apoptosis and expression of soluble Fas mRNA in systemic lupus erythematosus// *Lupus.* -1998.-Vol. 7(7).-p. 455-461.
31. Paul S. Autoantibody catalysis: no longer hostage to Occam's razor// *Ann. N.Y. Acad. Sci.*- 1998.-Vol. 865.-p. 238-246.
32. Paul S. Catalytic activity of anti-ground state antibodies, antibody subunits, and human autoantibodies// *Appl. Biochem. Biotechnol.*- 1994.-Vol. 47(2/3).-p. 241-253.
33. Paul S. Mechanism and functional role of antibody catalysis// *Appl. Biochem. Biotechnol.*- 1998.-Vol. 75(1).-p. 13-24.
34. Paul S, Kalaga RS, Gololobov G, Breneman D. Natural catalytic immunity is not restricted to autoantigenic substrates: identification of a human immunodeficiency virus gp 120-cleaving antibody light chain// *Appl. Biochem. Biotechnol.* -2000.-Vol. 83(1-3).-p. 71-82.
35. Paul S., Li L., Kalaga R., O'Dell J., Dannenbring R.E., Swindells S. Characterization of thyroglobulin-directed and polyreactive catalytic antibodies in autoimmune disease. *J. Immunol.* 1997; 159(3): 1530-1536.
36. Paul S, Li L, Kalaga R, Wilkins-Stevens P, Stevens FJ, Solomon A. Natural catalytic antibodies: peptide-hydrolyzing activities of Bence Jones proteins and VL fragment// *J Biol Chem.*-1995.-Vol. 270(25).-p.15257-61.
37. Purkayastha S., Madan T., Shah A., Krishnamurthy H.G. Multifunctional antigens of *A. Fumigatus* and specific antibodies// *Appl. Biochem. Biotechnol.*-2000.-Vol. 83(1-3).-p. 297-313.
38. Rader C., List B. Catalytic antibodies as magic bullets// *Chemistry.*-2000.-Vol. 6(12).-p. 2091-2095.
39. Rose L.M., Latchman D.S., Isenberg D.A. Apoptosis in peripheral lymphocytes in systemic lupus erythematosus: a review// *Br. J. Rheum.* -1997.-Vol. 36(2).-p. 158-163.
40. Shabat D., Lode N.H., Pertl U., Reisfeld R.A., Rader C., Lerner R.A., Barbas C.F. 3<sup>rd</sup> In vivo activity in a catalytic antibody-prodrug system: Antibody catalyzed etoposide prodrug activation for selective chemotherapy// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* - 2001.-Vol. 98(13).-p. 7528-7533.
41. Sinohara H, Matsuura K. Does catalytic activity of Bence-Jones proteins contribute to the pathogenesis of multiple myeloma?// *Chemistry.*- 2001.-Vol. 7(21).- p. 4604-12.
42. Suchkov S.V. et al On the possible role of anti-dsDNA autoantibodies in the autoimmunity in SLE// *The XXth Congress of The EAACI* 68. -Vol. 56 (N38).-p. 15-16.
43. Suchkov S.V., Gabibov A.G., Gnuchev N.V., Alekberova Z.S. The Distribution of DNA-Abzymes in Patients with Different Types of Systemic and Organ-Specific Autoimmune Disorders// *Russian J. Immunol.*-2001.-Vol. 11.-p. 25-30.
44. Suzuki Y., Funato T., Munakata Y., Sato K. Chemically modified ribozyme to V gene inhibits anti-DNA production and the formation of immune deposits caused by lupus lymphocytes// *J. Immunol.* -2000.-Vol. 165(10).-p. 5900-5905.
45. Uda T, Hifumi E, Ohara K, Zhou Y. Catalytic activity of antibody light chain to gp41: a consideration of refolding in relation to activation mechanism// *Chem. Immunol.* -2000.-Vol. 77.-p. 18-32
46. Wentworth P., Datta A., Blakey D., Boyle T., Partridge L.J., Blackburn G.M. Toward antibody-directed «abzyme» prodrug therapy, ADAPT: carbamate prodrug activation by a catalytic antibody and its in vitro application to human tumor cell killing// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 1996.-Vol. 93(2).- p. 799-803.
47. Witte T., Hartung K., Sachse C., Matthias T., Fricke M., Deicher H. et al. IgM anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus: negative association with nephritis// *SLE Study Group. Rheum. Int.*-1998.-Vol. 18(3).-p. 85-91.
48. Worrall D.S., McDunn J.E., List B., Reichart D., Hevener A., Gustafson T., Barbas C.F. 3<sup>rd</sup>, Lerner R.A., Olefsky J.M. Synthesis of an organoinsulin molecule that can be activated by antibody catalysis// *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2001.-Vol. 98(24).-p. 13514-13518.

поступила в редакцию 16.09.2005  
отправлена на доработку 02.12.2005  
принята к печати 09.12.2005