

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ КАТАЛИТИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ

ЖЕРУЛИК С.В., ЛУД Н.Г., ГЕНЕРАЛОВ И.И.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №4. – С. 24-36.

CLINICAL IMPLEMENTATION OF POLYCLONAL CATALYTIC ANTIBODIES: POSSIBILITIES AND PROSPECTS

ZHERULIK S.V., LUD N.G., GENERALOV I.I.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(4):24-36.

Резюме.

В статье приведены современные данные об антителах, проявляющих каталитическую (абзимную) активность. Изложены сведения об основных типах ферментативной активности антител, таких как нуклеазная, протеолитическая и оксидоредуктазная. Освещены новейшие теории участия поликлональных абзимов в патогенезе аллергических, аутоиммунных, инфекционных, опухолевых и других патологий. Описана взаимосвязь различных типов абзимной активности с клиническими проявлениями и прогнозом заболеваний. Представлена каталитическая активность иммуноглобулинов классов А, G и М в разных биологических средах, таких как грудное молоко и ротовая жидкость. Проанализированы возможности клинического применения поликлональных абзимов для диагностики заболеваний и создания нового поколения лекарственных препаратов для применения в различных областях медицины, рассмотрены преимущества производства поликлональных препаратов каталитических антител перед моноклональными.

Ключевые слова: абзимы, поликлональные каталитические антитела, аутоантитела, патогенез, лабораторная диагностика заболеваний.

Abstract.

The article presents the modern data on antibodies demonstrating catalytic (abzyme) activity. The main basic types of enzymatic activity of antibodies, such as nuclease, proteolytic and oxidoreductase are described. The newest theories of participation of polyclonal abzymes in the pathogenesis of allergic, autoimmune, infectious, tumor and other pathologies are summarized. The interplay of various types of abzyme activity with clinical manifestations and disease prognosis is described. The catalytic activity of IgA, IgG and IgM in different biological media, such as breast milk and oral fluid is presented as well. The possibilities of clinical use of polyclonal abzymes for differential diagnosis of diseases and the creation of a new generation of drugs for the application in various fields of medicine are analyzed, and the advantages of manufacturing efficient polyclonal preparations of catalytic antibodies in comparison with monoclonal abzymes are discussed.

Key words: abzymes, polyclonal catalytic antibodies, autoantibodies, pathogenesis, laboratory diagnosis of diseases.

Возможность индукции антител (АТ), обладающих каталитической активностью, была предположена Л. Полингом в 1948 году [1].

С 1966 года началось активное изучение поликлональных и моноклональных антител, обладающих каталитической активностью [2,

3]. Получены искусственные антитела, способные катализировать реакции, для которых не существует или пока не найдены естественные ферменты. Первые моноклональные и генно-инженерные каталитические АТ, пригодные для промышленного и медицинского применения,

были получены в 1998-1999 годах [4], а в 2016 году группой А.Г. Габибова предложен роботизированный метод моделирования абзимов к фосфорорганическим отравляющим веществам с помощью квантовой и молекулярной механики, который позволяет быстро и эффективно отбирать каталитические антитела с заданной активностью [5].

Первая публикация по естественным абзимам появилась в 1969 году, когда А.Я. Кульберг обнаружил протеолитическую активность в высокоочищенных кроличьих антителах [6]. К настоящему времени подтверждено, что каталитические антитела могут закономерно возникать в ходе поликлонального иммунного ответа [7].

На данный момент естественные поликлональные антитела описаны при многих патологиях и у здоровых лиц. С одной стороны, эти исследования открывают новые возможности в изучении патогенеза различных заболеваний и в их дифференциальной диагностике. С другой стороны, все более распространенным становится использование поликлональных абзимов как биотехнологических катализаторов.

Поликлональные каталитические антитела при аллергической и аутоиммунной патологии

К.С. Азаренок и соавт. в 1987 г. впервые продемонстрировали появление абзимной активности при аутоиммунной патологии, такой как ревматоидный артрит, ревматическая лихорадка, а также при бактериальных процессах, и выдвинули гипотезу их антиидиотипического происхождения [8].

Поликлональные каталитические иммуноглобулины класса G, способные катализировать реакции, были обнаружены в 1989 году в сыворотке крови пациентов с бронхиальной астмой [4].

Впоследствии было определено, что протеолитическая активность антител обнаруживает прямую корреляцию со степенью дисфункции дыхательных путей у больных, а иммунизация VIP-абзимами приводит к индукции у экспериментальных животных бронхиальной астмы, при которой дисфункция дыхательных путей обусловлена каталитической активностью циркулирующих в крови VIP-абзимов [9]. В 2015 году появилось сообщение о наличии у пациентов с atopической бронхиальной астмой ДНКазной абзимной активности, которая положительно кор-

релировала со степенью тяжести заболевания. Аутоантитела у пациентов, страдающих тяжелыми формами бронхиальной астмы, были специфичны к одноцепочечной ДНК, а у пациентов с легкой формой астмы гетерогенны: как к одноцепочечной, так и к двуцепочечной ДНК. Учитывая все эти факты, абзимы можно рассматривать как серологические маркеры аутоиммунных процессов и их активность может служить в качестве дополнительного критерия для диагностики астмы даже на ранних стадиях и помочь в оценке эффективности лечения [10].

В 1991 году также появились публикации о поликлональных иммуноглобулинах класса G с активностью ДНКазы при системной красной волчанке [11], а 1994 – IgG с РНКазной активностью при той же патологии [12].

Известно, что при аутоиммунных заболеваниях происходит активация множества клонов В-лимфоцитов, что характеризуется спонтанной генерацией первичных АТ к белкам, нуклеиновым кислотам и их комплексам с последующим образованием вторичных АТ к первичным и т.д. Многие из этих АТ обладают абзимной активностью. Наиболее изученной активностью при системной красной волчанке (СКВ) является ДНКазная. Однако, как выяснилось, данные абзимы обладают не только нуклеазной, но и цитотоксической активностью [13].

При сравнительном исследовании механизмов цитотоксичности ДНК-абзимов, полученных от больных СКВ и аутоиммунных мышей, на клетках линий L929, HL-60, Raji и K-562 установлено, что данные АТ способны проникать в клетку-мишень и клеточное ядро, вызывая при этом межнуклеосомную фрагментацию ДНК и гибель клетки, что характерно для апоптоза [14].

Для доказательства последовательного вовлечения ДНК-абзимов в различные стадии апоптоза были проведены эксперименты с двойным окрашиванием обработанных ДНК-абзимами клеток-мишеней стадие-специфическими индикаторами апоптоза – мечеными аннексином и йодидом пропидия.

Динамика изменений активности ДНК-гидролизующих абзимов не только отражает их участие в патогенезе, но и может являться маркером системных аутоиммунных заболеваний. При сравнительном исследовании каталитических и цитотоксических свойств ДНК-абзимов, выделенных из сыворотки крови больных СКВ, установлено, что у больных с I степенью актив-

ности процесса, у которых отсутствуют тяжелые органические поражения, преобладает моносимптомность, а состояние иммунной функции сохраняется в пределах нормы, выявлена низкая каталитическая активность и минимальный цитотоксический потенциал. В группе с высокой каталитической активностью и выраженными цитотоксическими свойствами, наоборот, доминируют пациенты с III степенью активности заболевания с лихорадочным синдромом, полисерозитами и поражениями ЦНС [9]. ДНКазная активность положительно коррелирует с симптомами почечной дисфункции, что указывает на ее возможное участие в поражении почек при СКВ. Подтверждает это и ее положительная взаимосвязь с длительностью процесса [13]. Антитела к ДНК больных системной красной волчанкой в период ремиссии заболевания не оказывают значимого воздействия на мононуклеарные клетки здоровых лиц *in vitro* [15].

Ревматоидный артрит (РА) также является важным объектом исследования в абзимологии. При анализе корреляций абзимной активности с симптомами поражения почек при РА выявлено, что уровень лейкоцитов, белка мочи и мочевины сыворотки обратно связаны с уровнем БАПНА-амидазной абзимной активности. Это представляется важным, т.к. амилоидоз почек является одним из наиболее тяжелых осложнений длительно протекающего ревматоидного артрита. Отсюда не исключается определенная защитная роль абзимов в этом процессе [13]. При РА ДНК-абзимы проявляли в отношении субстратной ДНК и клеток-мишеней заметно меньшую по сравнению с таковой при СКВ каталитическую активность и цитотоксичность, соответственно обнаруживаясь с наибольшей частотой у больных с высокой степенью активности, медленно прогрессирующим и длительным течением РА, II-III степенью активности заболевания и в особенности ранним развитием висцеральной (внесуставной) патологии [16].

Наиболее отчетливо различия в уровнях ДНКазной абзимной активности проявляются при заболеваниях щитовидной железы, что позволило использовать этот критерий для их дополнительной дифференциальной диагностики (в частности при установлении диагноза аутоиммунного тиреоидита (АИТ)). Оказалось, что обнаружение ДНКазной активности IgG свыше 0,049-0,05 Ед позволяет дифференцировать АИТ от других заболеваний щитовидной железы. Разработанный

критерий было предложено использовать в качестве дополнительного при установлении этого диагноза. Его применение обосновано не только при отсутствии возможности морфологической верификации заболевания биопсией щитовидной железы, но и при противоречивости результатов данного исследования [13].

Характер изменений каталитической активности при АИТ также может быть связан с иммунной атакой аутоантител против двух типов аутоантигенов – тиреопероксидазы, и тиреоглобулина [17]. Доказан факт эффективной элиминации из кровотока тиреоглобулина посредством его протеолитического гидролиза – на фоне абзимотерапии наблюдалось заметное снижение активности заболевания и улучшение состояния пациента, в чем была продемонстрирована клиническая значимость таких абзимов [9]. Тиреоглобулин-гидролизующие абзимы не только минимизируют аутоиммунный ответ на этот аутоантиген, но и предотвращают отложение в тканях циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при тиреоидите [18].

В последнее время псориаз представляют как прогрессирующее системное аутоиммунное заболевание, в течение которого наблюдаются выраженные иммунопатологические сдвиги. При псориазе имеют место значительные нарушения в оксидантной и противооксидантной системе: в 2007 году появились сообщения о повышении функциональной активности Mn-супероксиддисмутазы (СОД), а также Cu, Zn-СОД в фибробластах кожи, пораженной псориазическим процессом, высоких уровнях сывороточной каталазной активности в крови пациентов, снижении уровней СОД и глутатионпероксидазы в эритроцитах, а также каталазной активности в эритроцитах. Супероксиддисмутазная активность ИГ, выявленная у больных псориазом, на порядок превышает донорские уровни. Как выяснилось, наибольшие уровни ДНКазной и СОД активности характерны для больных псориазической ониходистрофией с поражением кожи, но без суставного синдрома. Антитела, обладающие СОД активностью, могут являться акцептором свободных кислородных радикалов и осуществлять торможение перекисного окисления липидов и белков, следовательно, они способны защищать клетку от свободно радикального повреждения. Надо полагать, что при псориазе СОД активность, разрушающая избыточное количество супероксида, имеет протективное значение [19, 20].

У больных с хронически рецидивирующими увеитами в стадии обострения и у больных с риском развития симпатической офтальмии выявлен рост ДНКазной абзимной активности, который говорит в пользу активного участия ДНК-абзимов в патогенезе аутоиммунного воспаления и их возможного использования в качестве прогностического критерия развития симпатической офтальмии, с одной стороны, и предвестников обострения при рецидивирующих увеитах, - с другой [10, 21].

Рассеянный склероз (РС) – хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, главная роль в патогенезе которого отводится разрушению миелин-протеолипидной оболочки аксонов посредством воспаления, связанного с аутоиммунными реакциями. Хотя ведущую роль в патогенезе РС играют Т-клеточные механизмы, нормальное функционирование В-клеток является необходимым условием развития заболевания. Современные данные, полученные на моделях животных и в клинических исследованиях, показывают, что ключевая роль в иммунопатогенезе РС принадлежит аутоантителам против миелиновых аутоантигенов, которые вовлечены в антителоопосредованную демиелинизацию и аутоантителам против поверхностного белка олигодендроцитов-предшественников, которые блокируют ремиелинизацию, разрушая эти клетки. Высокоочищенные IgG, выделенные из сыворотки крови больных РС (но не здоровых лиц), катализируют гидролиз основного белка миелина человека (hMBP). Новые ключи к пониманию патогенеза MS появились после клонирования репертуара IgG непосредственно из активных областей демиелинизированной бляшки и из В-клеток, выделенных из спинномозговой жидкости пациентов с РС [22]. АТ-протеазы при РС встречаются с наибольшей частотой и максимальной активностью у больных с прогрессивными типами (в активных стадиях) и в меньшей степени с ремитирующим типом (в стадии обострения) течения заболевания. Обнаруженные колебания активности и распространенности АТ-протеаз в популяции больных рассеянным склерозом позволяют говорить об ассоциативности такого рода серологических маркеров с масштабом демиелинизации нервных волокон. Активность также коррелирует с оценкой состояния по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale). Полученные данные указывают на существенную роль АТ-протеаз в па-

тогенезе рассеянного склероза [23].

При изучении аутоиммунного миокардита (АМ) и различных вариантов его течения также были выявлены каталитически активные антитела. Уровень связывающих ДНК аутоАТ у пациентов были повышены в два раза по сравнению со здоровыми лицами. Более чем у 1/3 больных выявилась ДНК-гидролизующая и цитотоксическая активность [21]. В исследованиях определяли содержание в сыворотках антикардиомиозиновых (анти-КМ – протабзимов) и анти-ДНК (ДНК-абзимов) аутоантител у пациентов со злокачественным АМ, доброкачественным АМ и миокардиосклерозом. Наибольшая протеолитическая и ДНКазная абзимная активность была выявлена у пациентов с неблагоприятным прогнозом. Подобные данные позволяют рассматривать абзимную активность аутоАТ в качестве критерия, помогающего определять стадию, клинические варианты течения и тяжесть АМ, а также сформулировать прогноз заболевания и его возможные исходы [24].

Аналогичные данные были получены и при характеристике сывороток крови и абзимов больных вирусным миокардитом. Пациенты, в крови которых содержались абзимы, отличались большей (более полутора лет) продолжительностью заболевания и значительно более редким выявлением экстракардиальных очагов инфекции, что свидетельствовало о переходе инфильтративной фазы воспаления в фазу фиброза. Анти-ДНК аутоАТ, а также ДНК- и, в особенности протеолитические абзимы, доминировали у пациентов в фазе обострения, при которой уровень каталитической активности абзимов возрастал в 2-12 раз, что коррелировало с динамикой клинической картины миокардита. Зависимость между тяжестью и фазой миокардита и уровнями аутоАТ различной специфичности могут быть дополнительными иммунодиагностическими и иммунопрогностическими критериями в мониторинге пациентов с вирусными миокардитами [25].

Патологическое воздействие липидокисляющих антихламидных антител было выявлено у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Данные абзимы увеличивают концентрацию малонового диальдегида в сыворотке. При сравнительном изучении лекарственного воздействия на абзимы препаратов из группы статинов – розувастатина и антиоксиданта ликопина было показано, что, несмотря на положительное влияние терапии розувастатином на липидный обмен

больных ИБС, его действия на интенсивность перекисного окисления липидов и активность липидокисляющих антител практически не отмечалось. Однако антиоксидантная активность липопина нейтрализовала патогенное влияние липидокисляющих антихламидийных абзимов [26].

Сахарный диабет 1 типа является еще одним аутоиммунным заболеванием, в патогенезе и клинических проявлениях играет роль каталитическая активность антител. Было выявлено, что ДНКазная активность IgG у больных СД 1 типа в 5,5 раз выше, по сравнению со здоровыми лицами. Иная картина была выявлена при оценке протеолитической (БАПНА-амидазной) активности фракций IgG: при СД 1 типа она снижена. Как нуклеазная, так и протеолитическая активность F(ab)2-фрагментов была значительно выше, чем у Fab- и Fc-фрагментов. При повреждениях печени, сопровождающих СД 1 типа, количество Fab- или F(ab)2-фрагментов может существенно возрастать, тогда как у здоровых лиц в кровотоке обнаруживаются лишь их следовые количества. При СД 1 типа наличие только ДНКазной активности аутоантител, возможно, обусловлено внутриклеточной локализацией идентифицированных к настоящему времени аутоантигенов поджелудочной железы [17].

В 2002 году получены данные о наличии у пациентов с миастенией с тимомами IgG, обладающих активностью креатинфосфокиназы, которая в 2 раза превосходила активность в контрольной группе [27].

Из приведенных данных следует, что различная каталитическая активность поликлональных иммуноглобулинов может играть существенную роль в изучении патогенеза системных аутоиммунных заболеваний, а также использоваться в диагностике и стать потенциальным инструментом в разработке терапии данной группы заболеваний.

Поликлональные каталитические антитела при инфекционных заболеваниях

Некоторые вирусные заболевания, такие как ВИЧ и вирусный гепатит, не являются аутоиммунными, однако сопровождаются гуморальными и клеточными аутоиммунными реакциями с образованием органо- и ткане-специфичных антител.

Например, было показано, что интактный IgG и изолированные легкие цепи поликлональ-

ных антител, выделенных из сыворотки крови пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита, эффективно гидролизуют ДНК в широком диапазоне pH (5.0-9.5). У пациентов со СПИДом были обнаружены абзимы, которые гидролизуют как обратную транскриптазу ВИЧ, так и ауто-белки, такие как сывороточный альбумин. Можно предположить, что в ходе СПИДа иммунная система сначала подавляет вирус, а затем вырабатывает все большее количество АТ против аутоантигенов, как при некоторых аутоиммунных вирусных заболеваниях. Нельзя исключить, что ДНК-гидролизующие АТ могут также проявлять цитотоксическую активность и участвовать в патогенезе СПИДа [28].

ВИЧ-инфекция требует связывания поверхностного гликопротеина ВИЧ gp120 с рецептором CD4. Было показано, что как моноклональные IgG, так и IgM обладают пептидазной активностью против gp120 [29, 30]. Длительная ВИЧ-инфекция у пациентов, которые не прогрессируют до СПИДа, связана с умеренным увеличением каталитических секреторных IgA (sIgA) к gp120 [30]. Эта активность также была обнаружена у sIgA у лиц без предшествующей ВИЧ-инфекции, что указывает на их роль в резистентности к инфекции [29]. Гликопротеин оболочки ВИЧ gp41, который опосредует слияние вирусных мембран с клетками-хозяевами, является еще одной мишенью для развития каталитических антител [31].

Кровь больных вирусным гепатитом С (ВГС) также содержит ДНК-гидролизующие IgG. Относительная активность поликлональных абзимов больных ВГС в среднем ниже, чем в случае СКВ, рассеянного склероза и некоторых других типичных аутоиммунных заболеваний, но сопоставима с таковыми в случае бактериальных инфекций и клещевого энцефалита [32, 33].

При бактериальных инфекциях происходит интенсивная стимуляция иммунной системы компонентами грамотрицательных и грамположительных бактерий, что сопровождается массивным выбросом цитокинов. Это приводит к поликлональной стимуляции лимфоидных клонов, включая клетки, продуцирующие абзимы. Каталазная абзимная активность при сальмонеллезах, шигеллезах, хламидийной инфекции, гнойных бактериальных инфекциях достоверно превышает уровень активности здоровых лиц. Супероксиддисмутазная активность в сравнении с контрольной группой достоверно возрастает при сальмонеллезах и гнойных бактериальных

инфекциях. Предполагается, что нарастание оксидоредуктазной активности АТ при острых кишечных инфекциях (ОКИ) способствует более эффективной элиминации возбудителей. Протеолитическая абзимная активность, возрастающая при шигеллезах, сальмонеллезах, гнойной бактериальной инфекции и урогенитальном хламидиозе и имеющая отрицательную корреляцию с длительностью инфекции и уровнем СОЭ, свидетельствует в пользу защитного действия протеолитических АТ [34]. Повышенный уровень ДНКазной активности абзимов выявлен при гнойной бактериальной инфекции.

У хирургических пациентов с гнойно-воспалительными процессами в сравнении с пациентами без гнойных осложнений показано наличие у препаратов поликлональных иммуноглобулинов класса G эскулиназной активности и способности IgG разрушать бактериальную биопленку [35].

Сепсис является основной причиной смерти в отделениях интенсивной терапии. Оказалось, что присутствие в плазме пациентов IgG с гидролитической активностью сериновой протеазы имеет прямую положительную связь с выживаемостью при сепсисе: активность IgG у выживших пациентов значительно выше, чем у пациентов, погибших от сепсиса. Наблюдалась обратная связь между маркерами тяжести ДВС-синдрома и гидролитической активностью IgG. Кроме того, IgG, выделенные из сыворотки крови выживших пациентов, гидролизировали фактор VIII, что указывает на то, что у некоторых пациентов каталитические АТ могут участвовать в контроле диссеминированного микрососудистого тромбоза [36].

Появились данные, что активность природных каталитических антител к микробным детерминантам коррелирует с резистентностью к инфекции. В последнее время существует значительный интерес к использованию опосредованного антителами катализатора против микробных антигенов для защиты от инфекции.

Поликлональные препараты IgG расщепляют секретируемый *Staphylococcus aureus* вирулентный фактор внеклеточный фибриноген-связывающий белок (Efb) [37]. Секреция уреазы *Helicobacter pylori* необходима для колонизации кишечника и приводит к нейтрализации кислотности желудка. Показано, что каталитическое моноклональное антитело UA15 расщепляет уреазу *H. pylori* и уменьшает число колониеобразующих единиц на грамм ткани желудка у инфицирован-

ных мышей [38]. Один из факторов вирулентности патогенного гриба *Cryptococcus neoformans*, полисахаридная капсула, также является целью для некоторых антител, которые, как было обнаружено, обладают каталитической активностью.

Эти исследования с антителами к *S. aureus*, *H. pylori*, *C. neoformans* и ВИЧ-антигенам позволяют предположить, что антителоопосредованный катализ может играть роль в естественном гуморальном ответе на инфекцию.

Поликлональные каталитические антитела при опухолевой патологии

На опухолевые антигены развиваются как гуморальный ответ с появлением антител, так и клеточный с накоплением специфически реагирующих Т-киллеров. Противоопухолевые антитела не только защищают организм от злокачественных новообразований, но и могут оказывать содействие ее росту в связи с эффектом усиления. При изучении ДНКазной абзимной активности при раке толстого кишечника, желудка, легкого, щитовидной железы были зарегистрированы невысокие уровни активности. Однако они отличались в зависимости от патологии, что позволяет предположить различное участие иммунных механизмов при этих видах опухоли [13]. Значительная БАПНА-амидазная активность выявлена при раке желудка. Учитывая, что протеазы играют ведущую роль в опухолевой инвазии и метастазировании, не исключается возможное участие абзимов с протеолитической активностью в этих процессах.

Несколько исследований выявили каталитическую активность (расщепление ДНК, хромогенных амидных субстратов и природные олигопептиды) в белках Бенс-Джонса, которые представляют собой агрегаты моноклональных легких цепей, продуцируемых неопластическими плазматическими клетками и обычно встречающиеся в моче пациентов с множественной миеломой или макроглобулинемией Вальденстрема. Почечная недостаточность является распространенным осложнением этих видов онкологических заболеваний, и считается, что это связано с цитотоксичностью агрегатов белков Бенс-Джонса. Исследования показали корреляцию каталитической активности белков Бенс-Джонса с повреждением почек у пациентов с множественной миеломой, а также показали, что ингибирование каталитического эффекта приводит к снижению

цитотоксичности *in vitro* [39]. Эти результаты показывают, что каталитическая активность ВЈР играет прямую роль в повреждении почек.

ДНК-гидролизующая активность была обнаружена при различных лимфопролиферативных заболеваниях. В частности это показано для лимфомы маргинальной зоны, хронического лимфоидного лейкоза, лимфомы мантийной зоны, фолликулярной лимфомы. Согласно полученным данным ДНК-абзимы продуцируются преимущественно при пролиферации низкодифференцированных В-клеток. Аутоиммунные нарушения, связанные с лимфопролиферацией, существенно увеличивают возможность образования ДНК-абзимов (66% пациентов с пролиферацией В-клеток и аутоиммунными проявлениями обнаруживали ДНК-абзимы). Также анти-ДНК аутоантитела из сывороток пациентов с хроническим лимфолейкозом проявляли цитотоксичность по отношению к линии опухолевых клеток L929 и HL-60 и кросс-реактивность с белками ядерного матрикса [40]. Каталитическая и цитотоксическая активность этих АТ заслуживают детального исследования, поскольку они могут не только играть важную роль в развитии болезни, но и изменить традиционный взгляд на функцию АТ.

Поликлональные каталитические антитела в различных биологических средах

Грудное молоко содержит различные типы антител (IgG, IgM, IgA и sIgA), из которых sIgA является основным компонентом (>85-90%) [40]. Часть IgG молока может быть синтезирована местными специфическими клетками молочной железы, часть - перенесена из крови матери. Таким образом, происхождение каталитических IgG и sIgA грудного молока может быть различным, и в настоящее время представляет интерес сравнение IgG и sIgA, поскольку полученные результаты могут объяснить, как возникают абзимы молока и какие функции они могут выполнять у здоровых лиц и при патологии [42].

В грудном молоке были обнаружены ИГ класса А и G с ДНКазной, РНКазной, АТФазной и амилолитической и липазной активностями. Интересно, что удельная активность IgG и sIgA из человеческого молока в 2-3 раза выше, чем IgG, выделенных из крови беременных женщин, и приблизительно в 10 раз выше, чем у онкологических больных [43]. Относительная нуклеазная

каталитическая активность антител из крови беременных женщин может варьировать в широких пределах, и динамика изменения активности АТ во время беременности имеет индивидуальный характер для каждой женщины. В то же время имеет место тенденция к повышению активности в первом и/или третьем триместрах беременности. Относительная абзимная активность крови значительно увеличивается после родов с началом лактации.

Что касается изучения взаимосвязи между уровнями абзимной активности грудного молока и патологией молочных желез, была обнаружена обратная зависимость между частотой развития опухолей молочной железы и РНКазной активностью антител в грудном молоке [41].

Активность sIgA изучается и в ротовой жидкости здоровых лиц и пациентов с патологией периодонта. Обнаружена собственная ДНКазная, пероксидазная, каталазная, катепсиноподобная и эластазная активности IgA ротовой полости, которые коррелируют со степенью активности хронического периодонтита [44].

Поликлональные каталитические антитела при прочих патологиях

Поликлональные IgG из сыворотки пациентов с шизофренией имеют высокое сродство к ДНК и обладают активностью ДНКазы. Кроме того, легкие цепи IgG от пациентов с шизофренией имеют сходство с легкими цепями иммуноглобулинов пациентов с СКВ, но отличаются от здоровых доноров. Поэтому нельзя исключать, что абзимы с ДНКазной активностью также могут иметь значение в развитии шизофрении [45].

Имеются данные о возникновении АТ, вызывающих сайт-специфический протеолиз фактора свертывания VIII у пациентов с гемофилией А, получавших для лечения инфузии донорского фактора VIII [46]. Подобные абзимы продемонстрировали функциональную значимость для инактивации фактора VIII, что необходимо учитывать при лечении данного заболевания коагулянтами.

В целом проведенные исследования позволяют прийти к заключению, что абзимная активность ИГ, обнаруживаемая *in vivo*, является не столько единичным случайным процессом, периодически возникающим в иммунной системе, сколько достаточно распространенным иммунологическим явлением.

В свою очередь, практическое применение этого явления оказывается многообразным. С одной стороны, оно открывает новые возможности в изучении патогенеза аутоиммунных, инфекционных, онкологических заболеваний и в их дифференциальной диагностике. С другой стороны, все более распространенным становится использование поликлональных абзимов как биотехнологических катализаторов. Недавние эксперименты по иммунизации лабораторных животных гаптенами показали, что при гипериммунизации у большинства животных возникают высокоэффективные каталитические АТ, превращающие гаптен [44]. Их ферментативная активность не уступает моноклональным абзимам, катализирующим эту же реакцию. Кроме того, АТ, выделенные от разных животных, обладали весьма сходными каталитическими характеристиками. Такое направление представляется перспективным и экономически более выгодным в сравнении с гибридомной технологией для моноклональных каталитических АТ [47].

Одним из достижений прикладной абзимологии является создание искусственных каталитических антител, способных связывать и разрушать циркулирующие в крови токсины (кокаин, фосфорорганические соединения, пестициды) [48, 49].

Еще одно важное направление касается создания нового поколения лекарственных средств для таргетной противоопухолевой химиотерапии с активацией лекарственного предшественника в пораженной ткани. Активация пролекарств каталитическими антителами, конъюгированными с противоопухолевыми антителами, называемая антитело-направленной абзимной пролекарственной терапией (antibody-directed abzyme prodrug therapy – ADAPT), была предложена в качестве стратегии для сайт-специфических систем доставки лекарств для противоопухолевых препаратов. Доставка абзимов достигается путем создания биспецифического антитела состоящего из моновалентного каталитического антитела и моновалентного антиген-связывающего антитела. Созданные путем иммунизации аналогом переходного состояния пиридоксаль фосфоната каталитические антитела гидролизуют несколько противораковых и противовоспалительных пролекарств с профрагментом витамина В₆. Было обнаружено, что подобные пролекарства эффективно ингибируют рост линии клеток рака шейки матки человека (HeLa) [50, 51].

Хороших результатов в лечении глиобластом конъюгатом этопозид-абзим добились американские специалисты, продемонстрировавшие выраженный клинический эффект уже к концу первого месяца проактивационной абзимотерапии [52]. В еще одном исследовании создание абзимного пролекарства привело *in vitro* к гибели клеток карциномы толстого кишечника человека вследствие гидролиза предшественника цитостатического препарата с высвобождением его активной формы – азотистого иприта [50]. Абзимы с заданным дизайном могут стать основой для конструирования широкого спектра биоинженерных лекарственных средств, способных узнавать опухолевую ткань-мишень и избирательно ее разрушать, оставляя здоровые клетки интактными.

Аналогичный принцип был использован при создании нового класса препаратов на основе протабзимов для лечения ВИЧ-инфицированных лиц. При использовании каталитических антител, чья каталитическая активность направлена против семейства быстромутирующих вирусных белков серии gr, отмечено эффективное снижение вирусной нагрузки и формирование противовирусного каталитического иммунитета. Расщепление gr120 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 [17].

Группой Nifumi и соавт. [53] была создана однородная молекула легкой цепи каталитического антитела 23D4 (23D4m), молекулой-мишенью которой является домен HA2 вируса гриппа. Было показано, что 23D4m могут эффективно подавлять заражение вирусом у мышей. Поэтому созданное антитело может быть потенциальным средством профилактики и лечения вируса гриппа.

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 может внести весомый вклад в решение проблемы контролируемого поступления инсулина к тканям [54].

Не исключена также возможность использования достижений современной абзимологии в лечении наследственных энзимопатий путем замещения дефектного фермента соответствующей

фармакоконструкцией на основе аналога абзима в случае классической абзимотерапии или кодирующим абзим геном в случае интервенционной генотерапии.

АТ-протеазы могут быть использованы для создания новой терапевтической методики – сайт-специфического гидролиза стратегических объектов-мишеней с проявлением при необходимости цитотоксических свойств. Меняя специфичность АТ-протеаз при рассеянном склерозе, возможно снижать масштабы демиелинизации и стимулировать ремиелинизацию в рамках лекарственной терапии [55].

Все приведенные примеры представляют собой искусственно созданные моноклональные антитела. Однако поликлональные каталитические антитела обладают многими преимуществами. Они дешевы и просты в изготовлении. Большие количества (десятки граммов) каталитических антител могут быть получены от лабораторных животных. Хотя часто утверждается, что теоретически возможно производить неограниченное количество моноклональных IgG, только у очень немногих лабораторий есть ресурсы и опыт для генерации граммов моноклональных каталитических антител. Стоимость производства 10 г поликлональных антител почти в три раза меньше 10 мг моноклональных антител. При этом не происходит потери АТ-продуцирующих клонов в процессе селекции [56]. Наиболее реальной для практического применения является разработка новых схем и методов проведения традиционной иммунизации с целью получения абзимно-активных поликлональных антител. Одной из первых работ в этом направлении стало исследование Gallacher G. с соавт. [57]. Ими в течение двух лет осуществлялась программа по иммунизации овец гаптенами, конъюгированными с гемоцианином виноградной улитки. У всех животных, иммунизированных гаптеном, содержащим гидрофосфат, были обнаружены каталитические АТ.

Заключение

Таким образом, поликлональные каталитические АТ могут стать более дешевой альтернативой моноклональным абзимам.

Сегодня можно говорить о тех перспективах, которые открываются в различных областях современной медицины в связи с получившим развитие этапом прикладных разработок на осно-

ве каталитических антител. А факт того, что не существует принципиальных ограничений создания самых разнообразных антительных биокатализаторов, подтверждает, что уже в ближайшем будущем спектр нозологий, охватываемый исследованиями и практическими результатами в области клинической абзимологии, будет значительно расширен.

Литература

1. Pauling, L. Molecular Architecture and Biological Reactions / L. Pauling // Chem. Eng. News. – 1946. – Vol. 24, N 10. – P. 1375–1377.
2. Slobin, L. I. Preparation and some properties of antibodies with specificity toward p-Nitrophenyl esters / L. I. Slobin // Biochemistry. – 1966. – Vol. 5, N 9. – P. 2836–2844.
3. Tramontano, A. Catalytic antibodies / A. Tramontano, K. D. Janda, R. A. Lerner // Science. – 1986 Dec. – Vol. 234, N 4783. – P. 1566–1570.
4. Catalytic hydrolysis of vasoactive intestinal peptide by human autoantibody / S. Paul [et al.] // Science. – 1989 Jun. – Vol. 244, N 4909. – P. 1158–1162.
5. Robotic QM/MM-driven maturation of antibody combining sites / I. V. Smirnov [et al.] // Sci. Adv. – 2016 Oct. – Vol. 2, N 10. – P. e1501695.
6. О протеолитической активности в препаратах очищенного иммуноглобулина G и антител кролика / А. Я. Кульберг [и др.] // Биохимия. – 1969. – Т. 34, № 6. – С. 1178–1183.
7. Антиидиотипические и природные каталитически активные антитела / А. М. Шустер [и др.] // Молекуляр. биология. – 1991. – Т. 25, № 3. – С. 593–602.
8. Некоторые аспекты иммунного ответа на гиалуронидазу как фактор агрессии микроорганизмов / И. И. Генералов [и др.] // Актуальные вопросы патогенеза и терапии инфекционных и паразитарных болезней. – Л., 1987. – С. 10–16.
9. Сучков, С. В. Каталитические антитела и их значение для практической медицины / С. В. Сучков // Альм. клин. медицины. – 2003. – № 6. – С. 387–391.
10. Role of autoantibody in the pathogenesis of patients with atopic bronchial asthma / C. Vodounon [et al.] // J. Immunol. – 2015. – Vol. 8, N 1. – P. 1–16.
11. DNA-hydrolyzing autoantibodies / A. M. Shuster [et al.] // Science. – 1992 May. – Vol. 256, N 5057. – P. 665–667.
12. Бунева, В. Н. Взаимодействие каталитически активных антител с олигорибонуклеотидами / В. Н. Бунева, О. А. Андриевская, И. В. Романникова // Молекуляр. биология. – 1994. – Т. 28, № 4. – С. 739–743.
13. Генералов, И. И. Абзимная активность иммуноглобулинов / И. И. Генералов. – Витебск : ВГМУ, 2000. – 152 с.
14. Сучков, С. В. ДНК-абзимы и механизмы цитотоксичности при системной красной волчанке / С. В. Сучков, А. Г. Габиев, Н. В. Гнучев // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 47–51.
15. Сабирзянова, А. З. Цитотоксичность и генотоксичность антител к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте при системной красной волчанке и ревматоидном артрите / А. З. Сабирзянова, Т. А. Невзорова // Рос. имму-

- нол. журн. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 428–436.
16. Волкова, М. В. Нуклеазная активность поликлональных иммуноглобулинов класса G у пациентов с ранним ревматоидным артритом / М. В. Волкова, Е. В. Кундер, И. И. Генералов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 1. – С. 12–18.
17. Пивень, Н. В. Патогенетическая роль аутоантител-абзимов при органоспецифической аутоиммунной патологии / Н. В. Пивень, А. И. Бураковский, Л. Н. Лухверчик // Мед. иммунология. – 2011. – Т. 13, № 2/3. – С. 145–150.
18. Достижения и перспективы клинической абзимологии / С. В. Сучков [и др.] // Мед. иммунология. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 23–30.
19. Oxidant / antioxidant status in patients with psoriasis / K. Baz [et al.] // Yonsei Med. J. – 2003 Dec. – Vol. 44, N 6. – P. 987–990.
20. Каталитическая активность IgG при изолированном кожном псориазе, псориатической ониходистрофии и артропатическом псориазе / Е. В. Кундер [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 56–61.
21. Каталитические аутоантитела – новый молекулярный инструмент в кардиологии и офтальмологии / К. А. Мальцев [и др.] // Терапевт. архив. – 2006. – Т. 78, № 11. – С. 70–75.
22. Anti-DNA antibodies are a major component of the intrathecal B cell response in multiple sclerosis / R. A. Williamson [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001 Feb. – Vol. 98, N 4. – P. 1793–1798.
23. Антитела в патогенезе демиелинизирующих заболеваний аутоиммунной природы / Р. И. Сепиашвили [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 20–30.
24. Каталитические аутоантитела при аутоиммунном миокардите: клиническая и патогенетическая значимость / Е. В. Калинина [др.] // Терапевт. архив. – 2005. – Т. 77, № 9. – С. 65–70.
25. Возможная патогенетическая и клиническая значимость аутоантител при вирусных миокардитах / Н. Н. Кекенадзе [и др.] // Кардиоваскулярн. терапия и профилактика. – 2005. – Т. 4, № 4-S. – С. 156.
26. Значение определения липидокисляющих каталитических антител у больных ишемической болезнью сердца / Н. Е. Чалык [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2009. – № 8. – С. 7–8.
27. Lantsova, V. B. Immunobiochemical characteristics of IgG antibodies in myasthenia / V. B. Lantsova, E. K. Sepp // Bull. Exp. Biol. Med. – 2002 Jun. – Vol. 133, N 6. – P. 588–590.
28. Многообразие интеграз-гидролизующих IgG и IgM антител из крови ВИЧ-инфицированных больных / С. В. Баранова [и др.] // Биохимия. – 2011. – Т. 74, № 12. – С. 1615–1628.
29. Characterization of gp120 hydrolysis by IgA antibodies from humans without HIV-infection / S. Planque [et al.] // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2007 Dec. – Vol. 23, N 12. – P. 1541–1554.
30. Catalytic antibodies to HIV: physiological role and potential clinical utility / S. Planque [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2008 Jun. – Vol. 7, N 6. – P. 473–479.
31. Uda, T. Super catalytic antibody and antigenase / T. Uda, E. Hifumi // J. Biosci. Bioeng. – 2004. – Vol. 97, N 3. – P. 143–152.
32. Ферментативная активность препаратов IgG при вирусных гепатитах / И. В. Жильцов [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1998. – № 4. – С. 73–77.
33. Чебодаев, А. К. ДНК-гидролизующие антитела из крови больных вирусным гепатитом С / А. К. Чебодаев, В. Н. Бунева, Г. А. Невинский // Рос. иммунол. журн. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 41–55.
34. Каталитическая активность иммуноглобулинов класса G у больных острыми кишечными инфекциями / А. М. Моисеева [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 4. – С. 63–69.
35. Окулич, В. К. Абзимная активность иммуноглобулинов при хирургической инфекции / В. К. Окулич // Новости хирургии. – 2016. – Т. 24, № 6. – С. 568–578.
36. High levels of catalytic antibodies correlate with favorable outcome in sepsis / S. Lacroix-Desmazes [et al.] // PNAS. – 2005 Mar. – Vol. 102, N 11. – P. 4109–4113.
37. Constitutive production of catalytic antibodies to a Staphylococcus aureus virulence factor and effect of infection / E. L. Brown [et al.] // J. Biol. Chem. – 2012 Mar. – Vol. 287, N 13. – P. 9940–9951.
38. Catalytic features and eradication ability of antibody light-chain UA15-L against Helicobacter pylori / E. Hifumi [et al.] // J. Biol. Chem. – 2008 Jan. – Vol. 283, N 2. – P. 899–907.
39. Pathogenicity of catalytic antibodies: catalytic activity of Bence Jones proteins from myeloma patients with renal impairment can elicit cytotoxic effects / K. Matsuura [et al.] // Biol. Chem. – 2006 May. – Vol. 387, N 5. – P. 543–548.
40. Autoantibodies to nuclear antigens: correlation between cytotoxicity and DNA-hydrolyzing activity / A. V. Kozyr [et al.] // Appl. Biochem. Biotechnol. – 2000 Jan-Mar. – Vol. 83, N 1/3. – P. 255–268.
41. Ramaswamy, H. Purification and characterization of a high molecular weight ribonuclease from human milk / H. Ramaswamy, C. V. Swamy, M. R. Das // J. Biol. Chem. – 1993 Feb. – Vol. 268, N 6. – P. 4181–4187.
42. Breast feeding: overview and breast milk immunology / L. A. Hanson [et al.] // Acta Paediatr. Jpn. – 1994 Oct. – Vol. 36, N 5. – P. 557–561.
43. DNA- and RNA-hydrolysing antibodies in human milk and their possible biological role / T. G. Kanyshkova [et al.] // Mol. Biol. – 1997. – Vol. 31. – P. 1082–1091.
44. Абзимная активность поликлональных иммуноглобулинов класса A / И. И. Генералов [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 42–47.
45. DNA-hydrolysing activity of IgG antibodies from the sera of patients with schizophrenia / E. A. Ermakov [et al.] // Open. Biol. – 2015 Sep. – Vol. 5, N 9. – P. 150064.
46. Catalytic activity of antibodies against factor VIII in patients with hemophilia A / S. Lacroix-Desmazes [et al.] // Nat. Med. – 1999 Sep. – Vol. 5, N 9. – P. 1044–1047.
47. Генералов, И. И. Комплексная оценка абзимной активности поликлональных IgG при аутоиммунных, вирусных и онкологических заболеваниях / И. И. Генералов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 3. – С. 7–12.
48. Landry, D. W. Anti-cocaine catalytic antibodies – a novel approach to the problem of addiction / D. W. Landry, G. X. Yang // J. Addict. Dis. – 1997. – Vol. 16, N 3. – P. 1–17.

49. Catalytic antibody therapy against the insecticide carbaryl / J. Wang [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2002 Mar. – Vol. 291, N 3. – P. 605–610.
50. Nishi, Y. Enzyme/abzyme prodrug activation systems: potential use in clinical oncology / Y. Nishi // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. – Vol. 9, N 26. – P. 2113–2130.
51. Sharma, S. K. Translating antibody directed enzyme prodrug therapy (ADEPT) and prospects for combination / S. K. Sharma, K. D. Bagshawe // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2017 Jan. – Vol. 17, N 1. – P. 1–13.
52. In vivo activity in a catalytic antibody-prodrug system: antibody catalyzed etoposide prodrug activation for selective chemotherapy / D. Shabat [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98, N 13. – P. 7528–7533.
53. Biochemical features and antiviral activity of a monomeric catalytic antibody light-chain 23D4 against influenza A virus / E. Hifumi [et al.] // *FASEB J.* – 2015 Jun. – Vol. 29, N 9. – P. 2347–2358.
54. Synthesis of an organoinsulin molecule that can be activated by antibody catalysis / D. S. Worrall [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001 Nov. – Vol. 98, N 24. – P. 13514–13518.
55. Феномен специфичности и функциональности антителоопосредованного протеолиза и его роль в механизмах демиелинизации / Н. Д. Рузина [и др.] // *Молекуляр. медицина.* – 2010. – № 2. – С. 27–39.
56. Polyclonal catalytic antibodies / E. L. Ostler [et al.] // *J. Immunol. Methods.* – 2002 Nov. – Vol. 269, N 1/2. – P. 111–124.
57. Catalytic antibody activity elicited by active immunisation. Evidence for natural variation involving preferential stabilization of the transition state / G. Gallacher [et al.] // *Eur. J. Biochem.* – 1993 May. – Vol. 214, N 1. – P. 197–207.

Поступила 09.06.2017 г.

Принята в печать 04.08.2017 г.

References

1. Pauling L. Molecular Architecture and Biological Reactions. *Chem Eng News.* 1946;24(10):1375-7. doi: 10.1021/cen-v024n010.p1375
2. Slobin LI. Preparation and some properties of antibodies with specificity toward p-Nitrophenyl esters. *Biochemistry.* 1966;5(9):2836-44. doi: 10.1021/bi00873a009
3. Tramontano A, Janda KD, Lerner RA. Catalytic antibodies. *Science.* 1986 Dec;234(4783):1566-70.
4. Paul S, Volle DJ, Beach CM, Johnson DR, Powell MJ, Massey RJ. Catalytic hydrolysis of vasoactive intestinal peptide by human autoantibody. *Science.* 1989 Jun;244(4909):1158-62.
5. Smirnov IV, Golovin AV, Chatziefthimiou SD, Stepanova AV, Peng Y, Zolotareva OI, et al. Robotic QM/MM-driven maturation of antibody combining sites. *Sci Adv.* 2016 Oct; 2(10): e1501695. doi: 10.1126/sciadv.1501695
6. Kul'berg AY, Docheva YuV, Tarkhanov IA, Spivak VA. About proteolytic activity in drugs of the cleaned immunoglobulin of G and antibodies of a rabbit. *Biokhimiia.* 1969;34(6):1178-83. (In Russ.)
7. Shuster AM, Gololobov GV, Kvashuk OA, Gabibov AG. Idiotypic and natural catalytically active antibodies. *Molekuliari Biologiya.* 1991;25(3):593-602. (In Russ.)
8. Generalov II, Azarenok KS, Dotsenko EA, Okulich VK. Some aspects of an immune response on Hyaluronidase as a factor of aggression of microorganisms. V: Aktual'nye voprosy patogeneza i terapii infektsionnykh i parazitarnykh boleznei. Leningrad, RF; 1987. P. 10-6. (In Russ.)
9. Suchkov SV. Catalytic antibodies and their value for applied medicine. *Al'm Klin Meditsiny.* 2003;(6):387-91. (In Russ.)
10. Vodounon CA, Abramova ZI, Chabi CB, Kurbanov RA, Reshetnikova DI, Skibo YV, et al. Role of autoantibody in the pathogenesis of patients with atopic bronchial asthma. *J Immunol.* 2015;8(1):1-16. doi: 10.3923/rji.2015.1.16
11. Shuster AM, Gololobov GV, Kvashuk OA, Bogomolova AE, Smirnov IV, Gabibov AG. DNA-hydrolyzing autoantibodies. *Science.* 1992 May;256(5057):665-7.
12. Buneva VN, Andrievska OA, Romannikova IV. Interaction of catalytically active antibodies with oligoribonucleotides. *Molekuliari Biologiya.* 1994;28(4):739-43. (In Russ.)
13. Generalov II. Abzymny activity of immunoglobulins. Vitebsk, RB: VGMU; 2000. 152 p. (In Russ.)
14. Suchkov SV, Gabibov AG, Gnuchev NV. DNK-abzimy and cytotoxicity mechanisms at a systemic lupus erythematosus. *Immunologiya.* 2001;(4):47-51. (In Russ.)
15. Sabirzyanova AZ, Nevzorova TA. Cytotoxicity and genotoxicity of antibodies to native deoxyribonucleic acid in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ros Immunol Zhurn.* 2013;7(4):428-36. (In Russ.)
16. Volkova MV, Kunder EV, Generalov II. Nuclear activity of polyclonal immunoglobulin G in patients with early rheumatoid arthritis. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya.* 2012;(1):12-8. (In Russ.)
17. Piven' NV, Burakovskiy AI, Lukhverchik LN. Pathogenetic role of autoantitelabzim at organospetsificheskoy autoimmune pathology. *Med Immunologiya.* 2011;13(2-3):145-50. (In Russ.)
18. Suchkov SV, Alekberova ZS, Khitrov AN, Shogenov ZS, Voskresenskaya OV, Gnuchev NV, i dr. Achievements and prospects of a clinical abzymologiya. *Med Immunologiya.* 2006;8(1):23-30. (In Russ.)
19. Baz K, Cimen MY, Kokturk A, Yazici AC, Eskandari G, Ikizoglu G, et al. Oxidant / antioxidant status in patients with psoriasis. *Yonsei Med J.* 2003 Dec;44(6):987-90. doi: 10.3349/ymj.2003.44.6.987
20. Kunder EV, Litvyakov AM, Zykova OS, Generalov II, Volkova MV. The catalytic activity of IgG with isolated cutaneous psoriasis, psoriatic onychodystrophy and arthropathic psoriasis. *Vestn VGMU.* 2007;6(2):56-61. (In Russ.)
21. Mal'tsev KA, Khitroe AI, Vvedenskaya OYu, Ponomarenko NA, Isaeva MA, Kimova MV, i dr. Catalytic autoantibodies – the new molecular tool in a cardiology and an ophthalmology. *Terapevt Arkhiv.* 2006;78(11):70-5. (In Russ.)
22. Williamson RA, Burgoon MP, Owens GP, Ghausi O, Leclerc E, Firme L, et al. Anti-DNA antibodies are a major component of the intrathecal B cell response in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Feb;98(4):1793-

8. doi: 10.1073/pnas.031567598
23. Sepiashvili RI, Salafet OV, Kimova MV, Kalinina EV, Martynov LA, Neuhaus O, i dr. Antibodies in a pathogenesis of demyelinating diseases of the autoimmune nature. *Allergologiya Immunologiya*. 2010;11(1):20-30. (In Russ.)
24. Kalinina EV, Ponamarenko NA, Durov OM, Peleev FN, Vorob'yev II, Kekenadze NN, i dr. Catalytic autoantibodies at an autoimmune myocarditis: clinical and pathogenetic importance. *Terapevt Arkhiv*. 2005;77(9):65-70. (In Russ.)
25. Kekenadze NN, Kalinina EV, Shogenov ZS, Paleev FN, Zemtsova ME, Gabibov AG, i dr. The possible pathogenetic and clinical importance of autoantibodies at virus myocardites. *Kardiovaskuliarni Terapiia Profilaktika*. 2005;4(4-S):156. (In Russ.)
26. Chalyk NE, Dovgalevskiy PYa, Klochkov VA, Anisimova OM, Il'in AA, Petyaev I. Value of definition the lipidokislyayushchikh of catalytic antibodies at patients with coronary heart disease. *Klin Lab Diagnostika*. 2009;(8):7-8. (In Russ.)
27. Lantsova VB, Sepp EK. Immunobiochemical characteristics of IgG antibodies in myasthenia. *Bull Exp Biol Med*. 2002 Jun;133(6):588-90.
28. Baranova SV, Buneva VN, Kharitonova MA, Sizyakina LP, Zakharova OD, Nevinskiy GA. Variety of the integraza-hydrolyzing IgG and IgM of antibodies from a blood of HIV-positive patients. *Biokhimiia*. 2011;74(12):1615-28. (In Russ.)
29. Planque S, Mitsuda Y, Taguchi H, Salas M, Morris MK, Nishiyama Y, et al. Characterization of gp120 hydrolysis by IgA antibodies from humans without HIV-infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007 Dec;23(12):1541-54. doi: 10.1089/aid.2007.0081
30. Planque S, Nishiyama Y, Taguchi H, Salas M, Hanson C, Paul S. Catalytic antibodies to HIV: physiological role and potential clinical utility. *Autoimmun Rev*. 2008 Jun;7(6):473-9. doi: 10.1016/j.autrev.2008.04.002
31. Uda T, Hifumi E. Super catalytic antibody and antigenase. *J Biosci Bioeng*. 2004;97(3):143-52. doi: 10.1016/S1389-1723(04)70183-8
32. Zhil'tsov IV, Generalov II, Dotsenko ML, Matveev AA. Enzymatic activity of the drugs IgG at a viral hepatitis. *Zhurn Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii*. 1998;(4):73-7. (In Russ.)
33. Chebodaev AK, Buneva VN, Nevinskiy GA. The DNA-hydrolyzing antibodies from a blood of patients with a viral hepatitis With. *Ros Immunol Zhurn*. 2015;9(1):41-55. (In Russ.)
34. Moiseeva AM, Zhil'tsov IV, Piskun DV, Generalov II, Semenov VM. Catalytic activity of immunoglobulins of a class G at patients with acute intestinal infections. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2007;(4):63-9. (In Russ.)
35. Okulich VK. Abzimny activity of immunoglobulins at a surgical infection. *Novosti Khirurgii*. 2016;24(6):568-78. (In Russ.)
36. Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Kaveri SV, Hayon-Sonsino D, Thorenoor N, Charpentier J, et al. Mallet High levels of catalytic antibodies correlate with favorable outcome in sepsis. *PNAS*. 2005 Mar;102(11):4109-13. doi: 10.1073/pnas.0500586102
37. Brown EL, Nishiyama Y, Dunkle JW, Aggarwal S, Planque S, Watanabe K, et al. Constitutive production of catalytic antibodies to a *Staphylococcus aureus* virulence factor and effect of infection. *J Biol Chem*. 2012 Mar;287(13):9940-51. doi: 10.1074/jbc.M111.330043
38. Hifumi E, Morihara F, Hatiuchi K, Okuda T, Nishizono A, Uda T. Catalytic features and eradication ability of antibody light-chain UA15-L against *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem*. 2008 Jan;283(2):899-907. doi: 10.1074/jbc.M705674200
39. Matsuura K, Ohara K, Munakata H, Hifumi E, Uda T. Pathogenicity of catalytic antibodies: catalytic activity of Bence Jones proteins from myeloma patients with renal impairment can elicit cytotoxic effects. *Biol Chem*. 2006 May;387(5):543-8. doi: 10.1515/BC.2006.070
40. Kozyr AV, Kolesnikov AV, Zelenova NA, Savshchenko LP, Mikhailap SV, Bulina ME, et al. Autoantibodies to nuclear antigens: correlation between cytotoxicity and DNA-hydrolyzing activity. *Appl Biochem Biotechnol*. 2000 Jan-Mar;83(1-3):255-68.
41. Ramaswamy H, Swamy CV, Das MR. Purification and characterization of a high molecular weight ribonuclease from human milk. *J Biol Chem*. 1993 Feb;268(6):4181-7.
42. Hanson LA, Hahn-Zoric M, Berndes M, Ashraf R, Herias V, Jalil F, et al. Breast feeding: overview and breast milk immunology. *Acta Paediatr Jpn*. 1994 Oct;36(5):557-61.
43. Kanyshkova TG, Semenov DV, Vlasov AV, Khlimankov D, Baranovskii G, Shipitsyn MV, et al. DNA- and RNA-hydrolysing antibodies in human milk and their possible biological role. *Mol. Biol*. 1997;31:1082-91.
44. Generalov II, Korotina OL, Tikhonova SF, Generalova AG, Zheleznyak NV. Abzimny activity of polyclonal immunoglobulins of a class A. *Vestn VGMU*. 2014;13(4):42-7. (In Russ.)
45. Ermakov EA, Smirnova LP, Parkhomenko TA, Dmitrenok PS, Krotenko NM, Fattakhov NS, et al. DNA-hydrolysing activity of IgG antibodies from the sera of patients with schizophrenia. *Open Biol*. 2015 Sep;5(9):150064. doi: 10.1098/rsob.150064
46. Lacroix-Desmazes S, Moreau A, Sooryanarayana, Bonnemain C, Stieltjes N, Pashov A, et al. Catalytic activity of antibodies against factor VIII in patients with hemophilia A. *Nat Med*. 1999 Sep;5(9):1044-7.
47. Generalov II. Complex assessment of abzimny activity of polyclonal IgG at autoimmune, viral and oncologic diseases. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2000;(3):7-12. (In Russ.)
48. Landry DW, Yang GX. Anti-cocaine catalytic antibodies – a novel approach to the problem of addiction. *J Addict Dis*. 1997;16(3):1-17. doi: 10.1300/J069v16n03_01
49. Wang J, Han Y, Liang S, Wilkinson MF. Catalytic antibody therapy against the insecticide carbaryl. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Mar;291(3):605-10. doi: 10.1006/bbrc.2002.6484
50. Nishi Y. Enzyme/abzyme prodrug activation systems: potential use in clinical oncology. *Curr Pharm Des*. 2003;9(26):2113-30.
51. Sharma SK, Bagshawe KD. Translating antibody directed enzyme prodrug therapy (ADEPT) and prospects for combination. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Jan;17(1):1-13.
52. Shabat D, Lode HN, Pertl U, Reisfeld RA, Rader C, Lerner RA, et al. In vivo activity in a catalytic antibody-prodrug system: antibody catalyzed etoposide prodrug activation for selective chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*.

- 2001;98(13):7528-33. doi: 10.1073/pnas.131187998
53. Hifumi E, Arakawa M, Matsumoto S, Yamamoto T, Katayama Y, Uda T. Biochemical features and antiviral activity of a monomeric catalytic antibody light-chain 23D4 against influenza A virus. FASEB J. 2015 Jun;29(6):2347-58. doi: 10.1096/fj.14-264275
54. Worrall DS, McDunn JE, List B, Reichart D, Hevener A, Gustafson T. Synthesis of an organoinsulin molecule that can be activated by antibody catalysis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Nov;98(24):13514-8. doi: 10.1073/pnas.241516698
55. Ruzina ND, Ponomarenko NA, Belogurov AA, Friboulet A, Kimova MV, Misikov VK, i dr. Phenomenon of specificity and functionality of an antiteloposredovanny proteolysis and its role in demyelination mechanisms. Molekuliar Meditsina. 2010;(2):27-39. (In Russ.)
56. Ostler EL, Resmini M, Brocklehurst K, Gallacher G. Polyclonal catalytic antibodies. J Immunol Methods. 2002 Nov;269(1-2):111-24.
57. Gallacher G, Jackson CS, Searcey M, Goel R, Mellor GW, Smith CZ, et al. Catalytic antibody activity elicited by active immunisation. Evidence for natural variation involving preferential stabilization of the transition state. Eur J Biochem. 1993 May;214(1):197-207.

Submitted 09.06.2017

Accepted 04.08.2017

Сведения об авторах:

Жерулик С.В. – аспирант кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Генералов И.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической микробиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Zherulik S.V. – postgraduate of the Chair of Oncology with the course of Radiodiagnosis and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Lud N.G. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Oncology with the course of Radiodiagnosis and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Generalov I.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Clinical Microbiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и курсом ФПК и ПК. E-mail: polozkaya@tut.by – Жерулик Софья Валерьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Oncology with the course of Radiodiagnosis and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: polozkaya@tut.by – Sophia V. Zherulik.