

УДК 616.72-002: 612.398.3 : 616-097

КАТАЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ IgG У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ РЕАКТИВНЫМ АРТРИТОМ

М. В. Волкова

Кафедра госпитальной терапии

УО «Витебский государственный медицинский университет»

В последние годы установлено новое свойство антител – их каталитическая (абзимная) активность по отношению к антигену. Целью исследования является изучение уровней каталитической активности поликлональных иммуноглобулинов у пациентов с острым реактивным артритом.

Обследованы 47 пациентов с острым реактивным артритом, ассоциированным с урогенитальной инфекцией, вызванной *Chlamydia trachomatis*, и 69 здоровых лиц. Были исследованы образцы сыворотки крови и препараты поликлональных IgG от пациентов с острым реактивным артритом и здоровых лиц. IgG были выделены из сыворотки крови комбинированным аффиннохроматографическим методом. Выполнены исследования, подтверждающие принадлежность каталитической активности именно к антителам. Изучалась ДНКазная, протеолитическая (БАПНА-амидазная), каталазная и супероксиддисмутазная активность иммуноглобулинов.

Установлено наличие при остром реактивном артрите ДНКазной, БАПНА-амидазной, каталазной и супероксиддисмутазной активности IgG. Уровни ДНКазной и супероксиддисмутазной активности высокозначимо превышали контрольные значения. Выявлены взаимосвязи между уровнями каталитической активности IgG и клиническими признаками, а также лабораторными показателями при остром реактивном артрите.

Ключевые слова: острый реактивный артрит, поликлональные IgG, каталитическая активность.

Unordinary data have been obtained recently that antibodies may develop catalytic activity directed to antigens. The aim of the study was to determine the levels of abzyme catalytic activity in patients with acute reactive arthritis.

47 patients with acute reactive arthritis associated with Chlamydia trachomatis urogenital infection and 69 healthy persons were examined. The samples of sera and polyclonal IgG isolated from patients and healthy persons were investigated. IgGs were purified from the sera by the combined method of affinity chromatography on protein A column. The experiments confirming that abzyme activity is an essential quality of polyclonal IgG were performed. The DNase, BAPNA-amidase, catalase and superoxydismutase activities of IgG were evaluated.

We revealed the presence of IgG DNase, BAPNA-amidase, catalase and superoxydismutase activities in patients with acute reactive arthritis. We discovered that the levels of DNase and superoxydismutase activities of IgG in patients with acute reactive arthritis were higher than in healthy persons. The relationships between the levels of catalytic IgG activities, the clinical signs of acute reactive arthritis and laboratory findings were detected.

Key words: acute reactive arthritis, polyclonal IgG, catalytic activity.

Введение

Реактивные артриты (РеА) относятся к группе спондилоартропатий и характеризуются воспалительным поражением суставов, ассоциированным с триггерной инфекцией, как правило, у генетически предрасположенных лиц [1]. Чаще всего заболеванию подвержены мужчины в возрасте 20–40 лет, 60–85% пациентов с РеА являются носителями HLA-B27 антигена [13].

Основное значение в патогенезе РеА имеют иммунопатологические процессы, связанные с развитием гипериммунного ответа на инфекционный агент, находящийся внутри сустава или экстраартикулярно. Триггерные факторы (например, хламидии и иерсинии) способны инициировать цитотоксический Т-клеточный ответ, что приводит к пролиферации и активации Т-лимфоцитов CD8⁺, приводящей к повреждению синовиальной оболочки, и, следовательно, развитию артрита [17]. Имеется патогенетическая гипотеза «антигенной мимикрии» бактерий, имеющих общие антигенные детерминанты с HLA системой, что обеспечивает перекрестное реагирование образующихся антител не только с чужеродными, но и с собственными антигенами. Роль антигена HLA-B27 в развитии РеА также находит объяснение в теории «артритогенного пептида», суть которой заключается в том, что HLA-B27 представляет артритиндуцирующий пептид (компонент клеточной стенки триггерных микроорганизмов) цитотоксическим Т-лимфоцитам из популяции CD8⁺, запуская иммунный воспалительный ответ [18].

Особое внимание уделяется острым формам реак-

тивного артрита (ОРеА), длительностью до 6 месяцев. Проблема диагностики ОРеА и дифференциальной диагностики данного заболевания с другими ранними артритом (прежде всего с ревматоидным артритом) является наиболее актуальной и значимой. Трудности верификации ОРеА связаны с вариабельностью клинической картины заболевания, сложной идентификацией триггерных агентов [12]. Кроме того, принятые в настоящее время критерии диагностики РеА являются неоднозначными и требуют дальнейшего усовершенствования [15]. Существуют разногласия и в отношении патогенетических механизмов данного заболевания [1].

До настоящего времени при ОРеА не изучались вопросы, связанные с каталитическими свойствами иммуноглобулинов, появляющимися в организме в ходе поликлонального иммунного ответа [2]. Существование данных свойств иммуноглобулинов доказано при различных заболеваниях (системной красной волчанке, ревматоидном артрите, аутоиммунном тиреоидите, демиелинизирующих заболеваниях нервной системы и др.) [2]. В большинстве случаев даже при указанных заболеваниях приводятся факты, доказывающие наличие отдельных видов абзимной активности, однако их уровни не сопоставляются с клинической картиной заболеваний, данными лабораторных обследований, прогнозом болезни и терапевтическими мероприятиями [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение абзимов с деполимеризующей (ДНКазной и протеолитической (БАПНА-амидазной)) и оксидоредуктазной (каталазной и супероксиддисмутазной (СОД)) активностью

при ОРeA. Представляется целесообразным изучение корреляции между величинами изученных видов абзимной активности, клиническими данными и лабораторными показателями при данном заболевании.

Материалы и методы

Всего в исследовании приняло участие 116 человек, из них 47 пациентов с ОРeA и 69 здоровых лиц. Все пациенты были комплексно обследованы. Для идентификации урогенитальной инфекции использовались методы микроскопии, иммунофлуоресценции, ИФА, полимеразная цепная реакция, культуральный метод. У всех пациентов была проанализирована сопутствующая патология для исключения аутоиммунных и онкологических заболеваний, которые могут сопровождаться появлением аутоантител, обладающих ферментативными свойствами.

В качестве материала для исследований использовались сыворотка крови и поликлональные IgG, выделенные из сыворотки крови обследованных лиц.

Диагноз ОРeA устанавливался с использованием предварительных Международных критериев [15]. Средний возраст пациентов с ОРeA составил 39,90±8,26 (95%ДИ: 35,28-43,52), здоровых лиц 41,64±8,27 (95%ДИ: 39,65-43,62). В группе пациентов с ОРeA мужчин было 28 (59,58%), женщин – 19 (40,42%). Контрольную группу составили 44 мужчины (63,77%) и 25 женщин (36,23%). Различий по полу и возрасту между группой ОРeA и здоровыми лицами не выявлено (p>0,05). Средняя длительность болезни пациентов с ОРeA составила 0,39±0,33 года (95%ДИ: 0,29-0,48). В группе пациентов с ОРeA полиартрит выявлен у 14 (30%) человек, олигоартрит – у 33 (70%), сакроилеит – у 6 (13%), спондилит – у 12 (25,5%), ахиллобурсит – у 27 (57,5%), энтезопатии – у 33 (70%) человек. Активность 1 степени была выявлена у 19 (40%) пациентов, 2 степени – у 13 (28%), 3 степени – у 15 (32%) пациентов. Рентгенологическая 1 стадия была установлена у 28 (60%) пациентов, 2 стадия – у 19 (40%). Функциональная недостаточность 1 степени была выявлена у всех пациентов (100%). Конъюнктивит имели 6 (13%) пациентов, кератодермию – 1 (2%), субфебрилитет – 4 (8,5%) пациента. Анамнестическая связь с урогенитальной инфекцией выявлена у 38 (80%) обследованных пациентов с ОРeA. Клинические признаки уретрита присутствовали у 27 (58%) пациентов, простатита – у 13 (27,7%) пациентов. У всех пациентов (100%) была выявлена урогенитальная хламидийная инфекция, при этом сочетание с урогенитальным трихомонозом имелося у 8 (17%) пациентов, с урогенитальным трихомонозом и уреоплазмозом – у 2 (4,25%) пациентов. Все пациенты (100%) получали терапию нестероидными противовоспалительными препаратами.

Выделение препаратов поликлональных IgG 1,2 и 4 подклассов из сыворотки крови проводили комбинированным риванол-аффиннохроматографическим методом [8]. Препараты IgG хранили в пластиковых пробирках при -20°C. Контроль чистоты полученных IgG проводили с помощью электрофореза в ПААГ в диссоциирующих и восстанавливающих условиях [7]. Все виды каталитической активности IgG оценивали на 1 мг образца (удельная абзимная активность IgG). Удельную ДНКазную активность IgG выражали в баллах. Удельную БАПНА-амидазную, каталазную и СОД активность выражали в относительных единицах активности (ЕА). Определяли также каталитическую активность IgG на 1 мл сыворотки крови, которую рассчитывали путем умножения уровня удельной каталитической активности IgG на концентрацию IgG в сыворотке крови в мг/мл. ДНКазную

активность IgG на 1 мл сыворотки крови выражали в баллах/мл, БАПНА-амидазную, каталазную и СОД – в ЕА/мл.

Постановка реакций ДНКазной [2], БАПНА-амидазной [6], каталазной [5] и СОД активности [2] IgG осуществлялась согласно методикам, разработанным и модифицированным нами и апробированным на различных биологических моделях. Статистический анализ результатов исследования был выполнен с использованием аналитического пакета Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение

Уровни ДНКазной активности IgG у обследованных лиц представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Уровни ДНКазной активности IgG у обследованных лиц

Группы обследованных лиц	Уровни удельной ДНКазной активности IgG, баллы				
	Медиана	Размах (Min-Max)	95%ДИ для медианы	Межквартильный интервал	Число наблюдений
ОРeA	2,50	0,00-3,5	2,26-2,74	1,50-3,00	47
Здоровые лица	0,00	0,00-2,50	0,00-0,25	0,00-0,50	69
Группы обследованных лиц	Уровни ДНКазной активности IgG на 1 мл сыворотки, баллы/мл				
	Медиана	Размах (Min-Max)	95%ДИ для медианы	Межквартильный интервал	Число наблюдений
PeA	16,80	2,70-101,00	12,98-20,62	13,20-33,08	47
Здоровые лица	0,00	0,00-15,30	0,00-1,12	0,00-4,24	69

Различия между уровнями удельной ДНКазной активности IgG, а также ДНКазной активности IgG на 1 мл сыворотки крови у пациентов с ОРeA по сравнению с контрольными величинами в группе здоровых лиц оказались статистически высокозначимыми (p<0,0001).

При ОРeA обнаружена статистическая взаимосвязь (p<0,05) между удельной ДНКазной активностью IgG и наличием энтезопатий (r=0,37), тендинита (r=0,38), ахиллобурсита (r=0,33), активностью заболевания (r=0,63), уровнем СОЭ (r=0,55), количеством Т-лимфоцитов (r=0,50), числом CD4+ Т-лимфоцитов (r=0,48), количеством моноцитов (r=0,34). Отмечена зависимость между ДНКазной активностью IgG на 1 мл сыворотки крови и активностью заболевания (r=0,55), а также уровнем СОЭ (r=0,43).

Уровни БАПНА-амидазной активности IgG у обследованных лиц представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Уровни БАПНА-амидазной активности IgG у обследованных лиц

Группы обследованных лиц	Уровни удельной БАПНА-амидазной активности IgG, ЕА				
	Медиана	Размах (Min-Max)	95%ДИ для медианы	Межквартильный интервал	Число наблюдений
ОРeA	0,010	0,00-0,24	0,011-0,020	0,00-0,034	47
Здоровые лица	0,010	0,00001-0,051	0,0090-0,013	0,0064-0,014	69
Группы обследованных лиц	Уровни БАПНА-амидазной активности IgG на 1 мл сыворотки, ЕА/мл				
	Медиана	Размах (Min-Max)	95%ДИ для медианы	Межквартильный интервал	Число наблюдений
ОРeA	0,10	0,00-2,52	0,00-0,22	0,00-0,31	47
Здоровые лица	0,064	0,00-0,38	0,054-0,081	0,020-0,090	69

Различия между уровнями удельной БАПНА-амидазной активности IgG, у пациентов с ОРЕА и контрольными уровнями оказались незначимыми ($p > 0,05$). Выявлены высокозначимые различия между уровнями БАПНА-амидазной активности IgG на 1 мл сыворотки крови у пациентов с ОРЕА по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,0001$).

При ОРЕА выявлена зависимость между БАПНА-амидазной активностью IgG на 1 мл сыворотки крови и наличием артрита ($r = 0,39$; $p < 0,05$).

Уровни каталазной активности IgG представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Уровни каталазной активности IgG у обследованных лиц

Группы обследованных лиц	Уровни удельной каталазной активности IgG, ЕА				
	Медиана	Размах (Min-Max)	95%ДИ для медианы	Межквартильный интервал	Число наблюдений
РеА	1,64	0,00-60,00	0,00-4,82	0,00-6,30	47
Здоровые лица	3,00	0,00-23,00	0,00-5,98	0,00-8,80	69
Группы обследованных лиц	Уровни каталазной активности IgG на 1 мл сыворотки, ЕА/мл				
	Медиана	Размах (Min-Max)	95%ДИ для медианы	Межквартильный интервал	Число наблюдений
РеА	18,10	0,00-636,00	0,00-37,22	0,0-54,70	47
Здоровые лица	10,40	2,00-29,40	8,41-12,09	5,92-14,80	69

Не выявлено различий между уровнями удельной каталазной активности IgG, а также каталазной активности IgG на 1 мл сыворотки крови у здоровых лиц и у пациентов с ОРЕА ($p > 0,05$).

Уровни СОД активности IgG у обследованных лиц представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Уровни СОД активности IgG у обследованных лиц

Группы обследованных лиц	Уровни удельной СОД активности IgG, ЕА				
	Медиана	Размах (Min-Max)	95%ДИ для медианы	Межквартильный интервал	Число наблюдений
РеА	21,00	0,00-46,10	17,88-25,00	12,10-32,70	47
Здоровые лица	0,00	0,00-14,80	0,00-3,61	0,00-4,25	69
Группы обследованных лиц	Уровни СОД активности IgG на 1 мл сыворотки крови, ЕА/мл				
	Медиана	Размах (Min-Max)	95%ДИ для медианы	Межквартильный интервал	Число наблюдений
РеА	157,30	0,00-1021,80	122,12-215,12	81,60-376,30	47
Здоровые лица	0,00	0,00-160,00	0,00-19,68	0,00-37,50	69

Различия между уровнями удельной СОД активности IgG, а также СОД активности IgG на 1 мл сыворотки крови у пациентов с ОРЕА по сравнению с контрольными величинами в группе здоровых лиц оказались статистически высокозначимыми ($p < 0,0001$).

Отмечена статистически значимая зависимость ($p < 0,05$) между уровнем удельной СОД активности IgG при ОРЕА и активностью заболевания ($r = 0,35$), а также между уровнем СОД активности IgG на 1 мл сыворотки крови и данным показателем ($r = 0,36$).

Таким образом, уровни и частоты встречаемости ДНКазной абзимной активности у обследованных паци-

ентов с ОРЕА статистически высокозначимо превышают значения данных показателей у здоровых лиц.

Согласно литературным данным [2], наиболее высокие уровни ДНКазной активности поликлональных иммуноглобулинов наблюдаются при аутоиммунных заболеваниях, при этом наблюдается корреляция с активностью воспалительного процесса и степенью тяжести [3]. Установлено, что на ранних стадиях аутоиммунных заболеваний появляющиеся антитела с ДНКазной активностью имеют протективный характер, т.к. разрушают избыточное количество нуклеиновых кислот, появляющихся при цитолизе. Впоследствии ДНКазные абзимы могут оказывать повреждающее действие на ткани, реализуя цитотоксичность [10, 19]. ДНК-специфичные аутоантитела расщепляют ДНК посредством гидролиза фосфодиэфирных и гликозидных связей [14]. В отличие от человеческих ДНКаз ДНК-абзимы разрушают как одно-, так и двухцепочечные ДНК, а поликлональные антитела могут проявлять несколько типов ДНКазной активности [11]. Кроме того, абзимы способны регулировать апоптоз и другие цитотоксические механизмы при аутоиммунных заболеваниях и опухолевых процессах [2].

Выявленная в нашем исследовании зависимость ДНКазной активности поликлональных IgG и клинических признаков заболевания (энтезопатии, тендинит, ахиллобурсит) подтверждает клиническую значимость абзимов, обладающих ДНКазной активностью, при данной патологии. Зависимость ДНКазной активности IgG и показателей иммунограммы (количество Т-лимфоцитов и CD4⁺ Т-лимфоцитов) свидетельствует об участии абзимов в иммунопатологических процессах при данном заболевании. При ОРЕА отмечена связь ДНКазной активности IgG и уровня СОЭ, а также активности болезни, оцениваемой по комплексу клинических и лабораторных показателей, что указывает на возможность использования определения ДНКазной активности поликлональных IgG как маркера активности воспаления.

Несмотря на наличие статистически высокозначимых различий между уровнями БАПНА-амидазной активности поликлональных IgG на 1 мл сыворотки крови при ОРЕА по сравнению с контрольной группой при изучаемом заболевании определяются достаточно низкие уровни БАПНА-амидазной активности. Патогенетическая роль БАПНА-амидазной активности при ОРЕА подтверждается выявленными зависимостями между ее уровнями и наличием артрита.

Интересным фактом является наличие у IgG при ОРЕА и окислительно-восстановительной активности, на примере которой можно продемонстрировать уникальные способности иммуноглобулинов сочетать защитные функции распознавания и киллинга [20]. Работы Wentworth с соавт. [20] позволяют сделать вывод о том, что молекулы иммуноглобулинов, независимо от их специфичности, способны катализировать превращение синглетного кислорода в перекись водорода. При этом антитела могут оказывать значительное влияние на дыхательный взрыв в макрофагах, так как при опсонизации антигенов антитела в составе поглощенных иммунных комплексов проникают в макрофаг. Обладающие способностью связывать синглетный кислород антитела проявляют защитные свойства в отношении собственных клеток. Однако необходимо принимать во внимание, что образование активных метаболитов кислорода под влиянием антител может приводить к тканевому повреждению. С учетом вышеизложенного не исключается, что оксидоредуктазные абзимы могут играть как провоспалительную, так и протективную роль.

Доказанным фактом является присутствие на молекулах IgG, обладающих оксидоредуктазной активностью, нескольких каталитических центров [4]. Наиболее вероятна связь данной активности с шарнирными областями молекул IgG, а также с Fc-фрагментами IgG [2]. Учитывая, что перечисленные области молекул IgG устроены одинаково независимо от специфичности, объяснимым является отсутствие различий между уровнями абзимной каталазной активности у обследованных пациентов и здоровых лиц.

Нами обнаружено значительное превышение уровней СОД активности IgG у пациентов с ОРсА по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Известно, что основное патогенетическое значение антител, обладающих СОД активностью, связано с их способностью являться акцептором свободных радикалов кислорода и осуществлять торможение перекисного окисления липидов и белков [9, 16]. Следовательно, данные абзимы способны защитить клетку от свободнорадикального повреждения. При разнообразной патологии, в том числе и при ОРсА, увеличение активности СОД может рассматриваться как защитный противовоспалительный механизм.

Выводы

1. При ОРсА в крови пациентов циркулируют поликлональные IgG, обладающие собственной каталитической (ДНКазной, протеолитической (БАПНА-амидазной), каталазной и СОД активностью.

2. Уровни ДНКазной и СОД активности IgG при ОРсА статистически высокозначимо ($p < 0,0001$) превышают контрольные значения в группе здоровых лиц.

3. Взаимосвязи между уровнями ДНКазной, БАПНА-амидазной, каталазной активности IgG и клиническими признаками ОРсА, а также лабораторными данными свидетельствуют о клинико-патогенетической значимости изученных видов абзимной активности при ОРсА.

Литература

1. Агабабова, Э.Р. Современные направления исследований при спондилоартропатиях / Э.Р. Агабабова // Актовая речь. 1-й Всерос. Конгр. ревматол., Саратов, 2003.
2. Генералов, И.И. Комплексная оценка абзимной активности поликлональных IgG при аутоиммунных, вирусных и онкологических заболеваниях // И.И. Генералов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – №3. – С. 19-24
3. Каталитические аутоантитела как новый молекулярный инструмент в ревматоидной практике / А.Н. Хитров [и др.] // Тер. арх. – 2006. – № 6. – С. 59–66.
4. Кульберг, А.Я. Каталитические свойства продуктов катаболитного распада клеточных рецепторов (R-белков) / А.Я. Кульберг, И.М. Петяев, Н.Г. Замотаева // Иммунология. – 1988. – № 3. – С. 37.
5. Методические подходы к определению окислительно-восстановительной активности антител / И.И. Генералов, Е.В. Кун-

дер, Т.Н. Борисевич, М.В. Волкова // Вестник ВГМУ. – 2005. – № 2. – С. 14–19.

6. Определение БАПНА-амидазной активности микроорганизмов, сывороток крови и иммуноглобулинов класса G: инструкция по применению / В.К. Окулич [и др.]; разработчик Витебск. гос. мед. ун-т. – утверждена МЗ РБ 12.04.02; регистрационный номер 6-0101.

7. Остерман, Л.А. Методы исследования белков и нуклеиновых кислот. Электрофорез и ультрацентрифугирование (практическое пособие) / Л.А. Остерман, – М., 1981. – 286 с.

8. Способ очистки иммуноглобулинов класса G из сыворотки крови и устройство для аффинной хроматографии : пат. 3205 Респ. Беларусь, МПК 6G 01 N 33/48 / М.Р. Конорев, И.И. Генералов, И.В. Жильцов, А.Г. Генералова ; заявитель Витебск. гос. мед. инст-т. – заявл. 05.02.96 ; опубл. 30.12.99 // Афішыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 1999. – № 3. – С. 121.

9. A stereospecific cyclization catalyzed by an antibody / A.D. Napper [et al.] // Science. – Vol. 237, № 4818. – P. 1041–1043.

10. Autoantibodies to nuclear antigens: correlation between cytotoxicity and DNA-hydrolyzing activity / A.V. Kozyr [et al.] // Appl. Biochem Biotechnol. – 2000. – Vol. 83, № 1–3. – P. 255–268.

11. Comparison of enzymatic properties of DNA-abzymes and human DNAses / A.G. Baranovsky [et al.] // Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. – 2004. – Vol. 23, № 6-7. – P. 1053–1056.

12. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis / C Fendler, S Laitko, H Sorensen et al. // Ann Rheum Dis. – 2001. – 60(4). – P.337–343

13. Kwiatkowska, B. Reactive arthritis / B. Kwiatkowska, A. Filipowicz-Sosnowska // Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej. – 2009. – Vol. 119. – P. 60–65.

14. Nguyen, H.T. DNA-specific autoantibody cleaves DNA by hydrolysis of phosphodiester and glycosidic bond / H.T. Nguyen, Y.J. Jang, S. Jeong // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – Vol. 311, № 3. – P. 767–773.

15. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis / J. Braun [et al.] // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 27, № 9. – P. 2185–2192.

16. Oxidant / antioxidant status in patients with psoriasis / K. Baz [et al.] // Yonsei Med. J. – 2003. – Vol. 44. – P. 987–990.

17. Pathogen antigen and super-antigen-reactive synovial fluid T-cells in reactive arthritis / R. Lahesmaa [et al.] // J. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 172. – P. 1290–1297.

18. Sieper, J. Pathogenesis of spondyloarthropathies: persistent bacteria antigen, autoimmunity or both / J. Sieper, J. Braun // Arthritis Rheum. – 1995. – Vol. 38. – P. 1547–1554.

19. Suchkov, S.V. Phenomenon of DNA-abzyme cross-reactivity and its significance for the mechanisms of cytotoxicity and apoptosis / S.V. Suchkov, A.G. Gabivov, N.V. Gnuchev // Ontogenez. – 2001. – Vol. 32. – P. 348–352.

20. Wentworth, P. Evidence for antibody-catalyzed ozone formation in bacterial killing and inflammation / P. Wentworth // Science – 2002. – Vol. 298. – P. 2195–2199.

Поступила 28.12.2010