

*М.Р.КОНОРЕВ,
И.И.ГЕНЕРАЛОВ,
А.М.ЛИТВЯКОВ,
В.К.ОКУЛИЧ,
С.А.СЕНЬКОВИЧ*
Витебский государственный
медицинский
университет, Витебск,
Беларусь

УДК 616-097:577.15

ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ СПЕКТР IgG АНТИТЕЛ К HELICOBACTER PYLORI

Персистенция *Helicobacter pylori* (HP) на поверхности желудочного эпителия приводит к воспалению. Гистологически это характеризуется инфильтрацией собственной пластинки слизистой иммунокомпетентными клетками: лимфоцитами, плазматическими клетками, моноцитами и нейтрофилами. Адгезия HP и продукция последним вакуолирующего цитотоксина и бактериальных ферментов вызывает повреждение слизистой и проникновение продуктов жизнедеятельности микроорганизма в собственную пластинку. В конечном итоге развивается иммунный ответ приводящий к сенсибилизации Т-хелперов и продукции анти-*H.pylori* антител (АТ) с активацией компонента. При этом антигенный спектр АТ к HP включает в себя не только компоненты клеточной стенки и жгутиков бактерии, но и некоторые ферменты инвазии и агрессии данного микроорганизма (уреаза, протеаза и т.д.) [15,24]. При инвазии *H.pylori* собственной пластинки слизистой оболочки активация иммунокомпетентных клеток может происходить как при опосредованном [10,20], так и при их непосредственном контакте с данными микроорганизмами [14]. В этом случае антигенная мимикрия структур клеток слизистой и бактериальных клеток может приводить к возникновению перекрестных аутоиммунных реакций и дальнейшему повреждению слизистой оболочки [22,23].

Оба механизма (непосредственный и опосредованный) приводят к появлению в собственной пластинке слизистой и крови антител к бактериальным ферментам и другим продуктам жизнедеятельности микроорганизма. Данные антитела, в результате идиотип-антиидиотипических взаимодействий и посттрансляционной ковалентной модификация ИГ, в том числе за счет присоединения единичных молекул энзимов в области шарнирного участка при участии S-H групп [7], могут вызывать образование иммуноглобулинов, которые способны частично приобретать свойства первичного антигена (в том числе ферментативные) [21]. Эти иммуноглобулины получили название абзимы (от английской аббревиатуры antibody-enzyme [19]) или каталитически активные антитела.

К настоящему времени доказано наличие природных абзимов, выделенных из сыворотки крови больных с аутоиммунными заболеваниями и вирусными инфекциями, обладающих протеолитической, гиалуронидазной, эндонуклеазной, рибонуклеазной, пероксидазной и амилазной активностью [1,3,4,5,27]. Опубликован обзор, посвященный природным каталитическим иммуноглобулинам [25]. Отмечено, что уровень ферментативной активности антител, при иммунизации различными антигенами, зависит от генетических факторов организма, определяющих каталитический иммунный ответ [28]. Некоторые авторы считают,

что каталитическая инактивация антигена представляется гораздо более эффективной, чем обычное образование иммунного комплекса [29].

В предыдущих исследованиях нами было показано наличие повышенной, по сравнению со здоровыми лицами, БАПНА-амидазной активности поликлональных IgG у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки [6,17], язвенной болезнью желудка и хроническим гастритом [8]. Установлена зависимость уровня протеолитической активности IgG в сыворотке крови от частоты встречаемости и степени обсемененности *Helicobacter pylori* в антральном отделе желудка [16,18].

В данной работе мы сделали попытку изучить ферментативный спектр активности IgG антител к НР при персистенции бактерии в антральном отделе желудка и метаплазированной слизистой ДПК и оценить роль антител-ферментов в патогенезе развития хронического гастрита и дуоденита геликобактерной этиологии. Нами была изучена протеолитическая (трипсин-подобная), пероксидазная и эндонуклеазная (ДНК-азная) активность ИГ.

Материалы и методы. *Обследовано в клинике 113 человек в возрасте от 18 лет до 51 года. Из них 44 человека имели хронический гастрит с персистенцией НР в антральном отделе желудка (1 группа), 37 - хронический гастрит и дуоденит с персистенцией НР в антральном отделе желудка и метаплазированной слизистой двенадцатиперстной кишки (2 группа), 14 - хронический дуоденит с персистенцией НР только в ДПК (3 группа) и 18 обследованных были практически здоровы (4 группа). Отбор больных производился рандомизированным методом [11]. Все пациенты прошли эндоскопическое исследование с прицельной биопсией тела, антрального отдела желудка и луковицы ДПК из трех участков слизистой. Диагноз был выставлен на основании данных морфологического исследования. Диагностика *H. pylori* осуществлялась морфологически (окраска по методам Вартина-Старри, Романовскому-Гимзе, акридиновым оранжевым [2] и альтиановым голубым), с помощью быстрого уреазного теста (*Jatrox-N.p.-Test*, Германия) и серологическим методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением антител класса IgG к НР (*H. pylori* IgG ELISA; Diagnostic Automation, Inc., США). Степень обсемененности НР определяли по 4-х балльной шкале: отсутствие бактерий - 1, только немногочисленные бактерии фокально - 2, уме-*

ренное количество бактерий в нескольких областях - 3, изобилие бактерий в большинстве желез - 4 [26]. Антитела к антигенам слизистой оболочки ДПК определяли методом иммуноферментного анализа [6].

*Кровь брали утром натощак из локтевой вены на следующий день после поступления больного в стационар. Все иммуноглобулины (ИГ) выделялись из сывороток в день забора крови. Полученные образцы хранились в жидком азоте. Выделение препаратов IgG (подклассы IgG1, IgG2, IgG4) из сыворотки крови осуществлялось предложенным нами комбинированным методом (риванол-сульфатно-аффиннохроматографический метод [9] в комбинации с ионообменной хроматографией на DEAE-молселекте А-50). Степень очистки IgG определялась с помощью электрофореза в диссоциирующих условиях с последующей окраской Coomassie blue R-250 и нитратом серебра. Контроль за выделением также производился при помощи эксклюзионной ВЭЖХ на колонке "Диасорб-Диол-400" (длина колонки 250 мм, ширина - 22 мм; Биохиммак, Россия-Австрия). На основании полученных данных был сделан вывод о том, что исследуемая фракция ИГ была гомогенной и принадлежала к IgG. Определение IgG антител к НР в полученной фракции проводилось с помощью ИФА набора (*H. pylori* IgG ELISA; DAI., США).*

БАПНА-амидазную активность фракции IgG сыворотки крови определяли по методу Эрлангера в модификации Шатерникова В.А. с нашими изменениями [12]. В качестве субстрата протеолиза использовали бензоиларгинин-р-нитроанилид (БАПНА) производства НИИ молекулярной биологии и генетики АН Украины. Выбор последнего был обусловлен тем, что распад БАПНА происходит только в результате расщепления амидной (аналога пептидной) связи по аминокислотам Arg-Lis.

ДНК-азную активность фракции IgG сыворотки крови определяли по разработанной нами методике [13]. В качестве субстрата использовали дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК, Sigma). Активность фракции IgG определяли по уменьшению образования сгустка ДНК.

Пероксидазную активность фракции IgG сыворотки крови определяли по усовершенствованной нами методике. К 0,1 мл субстратной смеси (12 мг ортофенилендиамина и 45 мг гидропирифта разводили в 15 мл 0,02 М трис-оксиметил-аминометан фосфат-NaOH буфера, pH 7,4) прибавляли 0,1 мл IgG (1,5 мг/мл). В контроле вместо 0,1 мл IgG использовали 0,1 мл 0,9% NaCl. После ин-

кубации в течение 4 часов при температуре 37°C в лунках плоскодонного планшета для иммуноферментного анализа проводился учет реакции спектрофотометрически при 450 нм.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере модели IBM PC AT/486 используя пакеты прикладных программ.

Результаты

При исследовании БАПНА-амидазной активности IgG в 1 группе пациентов имеющих хронический гастрит с персистенцией НР в антральном отделе желудка получены следующие результаты (табл.1). Поликлональные IgG 44 (100,0%) больных достоверно ($p < 0,05$) обладали БАПНА-амидазной активностью ($0,048 + 0,005$ пКат). У всех больных в сыворотке крови и выделенной фракции IgG обнаружены антитела к НР. При этом уровень антител к *H.pylori* до и после очистки IgG достоверно не изменился.

У больных хроническим антральным НР-гастритом установлена прямая сильная корреляционная зависимость между БАПНА-амидазной активностью фракции ИГ и уровнем IgG антител к *H.pylori* ($r=0,9262$; $p < 0,0001$), степенью обсемененности НР слизистой оболочки антрального отдела желудка ($r=0,8915$; $p < 0,0001$). Выявлена прямая корреляционная зависимость между БАПНА-амидазной активностью IgG и количеством лимфоцитов и плазматических клеток в собственном слое слизистой оболочки ($r=0,3747$; $p < 0,05$). У данных больных сила влияния обсемененности *H.pylori* слизистой антрального отдела на уровень БАПНА-амидазной активности ИГ и IgG антител к НР по результатам многофакторного регрессионного анализа составила соответственно 61,2% и 41,4% ($p < 0,001$). Сила влияния уровня IgG антител к *Helicobacter pylori* на БАПНА-амидазную активность IgG по результатам однофакторного регрессионного анализа составила 58,3% ($p < 0,001$). Сила влияния уровня амидазной активности фракции IgG антител к НР на количество лимфоцитов и плазматических клеток в собственном слое слизистой оболочки антрального отдела желудка составила 22,3% ($p < 0,001$).

При исследовании БАПНА-амидазной активности IgG в 3 группе пациентов имеющих хронический дуоденит с персистенцией НР только в метаплазированной слизистой луковицы ДПК установлено, что сывороточные IgG 14 (100,0%) больных достоверно ($p < 0,05$) обладали БАПНА-амидазной активностью ($0,031 + 0,003$ пКат; табл.1).

У всех больных в выделенной фракции IgG обнаружены антитела к НР. У больных хроническим НР-дуоденитом установлена прямая сильная корреляционная зависимость между степенью обсемененности НР метаплазированной слизистой луковицы ДПК и уровнем IgG антител к *H.pylori* ($r=0,9773$; $p < 0,0001$). Выявлена прямая корреляционная зависимость средней силы между уровнем антител к НР и БАПНА-амидазной активностью IgG, количеством лимфоцитов и плазматических клеток в собственном слое слизистой оболочки ДПК ($r=0,7006$ и $r=0,7344$ соответственно; $p < 0,001$).

У данных больных сила влияния обсемененности *H.pylori* метаплазированной слизистой луковицы ДПК на уровень БАПНА-амидазной активности IgG по результатам однофакторного регрессионного анализа составила 7,1% ($p < 0,001$). Сила влияния уровня БАПНА-амидазной активности IgG и степени обсемененности *H.pylori* луковицы ДПК на уровень IgG антител к *H.pylori* по результатам многофакторного регрессионного анализа составила соответственно 59,0% и 39,1% ($p < 0,001$). Сила влияния уровня амидазной активности фракции IgG антител к НР на количество лимфоцитов и плазматических клеток в собственном слое слизистой оболочки луковицы ДПК составила 19,8% ($p < 0,001$; однофакторный регрессионный анализ).

Во 2 группе пациентов имеющих хронический гастрит и дуоденит с одновременной персистенцией НР в антральном отделе желудка и метаплазированной слизистой двенадцатиперстной кишки получены следующие результаты (табл.1). Выявлено наличие у 37 (100,0%) больных БАПНА-амидазной активности поликлональных IgG ($0,094 + 0,008$ пКат; $p < 0,05$) и сывороточных IgG антител к НР. Корреляционные и регрессионные взаимоотношения сохранялись одновременно как при персистенции НР в антральном отделе желудка (см. 1 группу), так и при наличии бактерии на метаплазированной слизистой ДПК (см. 3 группу). Кроме этого, у больных имеющих пептическую язву в луковице ДПК (21 человек) установлена прямая корреляционная зависимость средней силы между БАПНА-амидазной активностью фракции ИГ и степенью обсемененности НР метаплазированной слизистой луковицы ДПК ($r=0,5350$; $p < 0,0001$), уровнем IgG антител к *H.pylori* ($r=0,6472$; $p < 0,001$), уровнем IgG антител к антигенам слизистой ДПК ($r=0,6993$; $p < 0,01$) и количеством лимфоцитов и плазматических клеток в собственном слое слизистой оболочки ДПК

($r=0,3918$; $p<0,05$). У этих больных отмечалась высокая протеолитическая активность фракции IgG антител к НР ($0,116 + 0,009$ пКат).

При исследовании БАПНА-амидазной активности IgG в 4 группе практически здоровых лиц (18 человек) получены следующие результаты (табл.1). При гистологическом исследовании биоптатов обнаружена нормальная слизистая желудка без признаков воспаления, активности и наличия *Helicobacter pylori*. В сыворотке крови и в вы-

деленной фракции IgG антитела к НР и слизистой ДПК не обнаружены. При оценке состояния ферментативной функции IgG у здоровых лиц оказалось, что БАПНА-амидазной активностью не обладали поликлональные ИГ 18 (100,0%) пациентов ($p>0,05$ в сравнении со спонтанным распадом субстрата). Среднее значение БАПНА-амидазной активности фракции IgG выделенных из сыворотки крови здоровых лиц составило $0,007+0,001$ пКат.

Таблица 1

БАПНА-амидазная активность у НР-позитивных пациентов

Группы обследованных	Активность IgG, пКат	p
Здоровые лица	$0,007 + 0,001$	$>0,05$
Хронический НР-дуоденит	$0,031 + 0,003$	$<0,05$
Хронический НР-гастрит	$0,048 + 0,005$	$<0,05$
Хронический НР-гастродуоденит	$0,094 + 0,008$	$<0,05$
Пептическая язва ДПК	$0,116 + 0,009$	$<0,05$

При исследовании пероксидазной активности IgG в общей группе пациентов (95 человек) имеющих хронический гастрит и/или дуоденит с персистенцией НР в антральном отделе желудка и/или ДПК получены следующие результаты (Табл.2). Поликлональные IgG 12 (12,6%) больных достоверно ($p<0,05$) обладали пероксидазной активностью ($1,957 + 0,035$ нКат). Различий в уровнях ферментативной активности у лиц имеющих НР-гастрит, НР-гастродуоденит и НР-дуоденит не выявлено.

У больных хроническим НР-гастродуоденитом установлена обратная сильная корреляционная зависимость между пероксидазной активностью фракции ИГ и уровнем IgG антител к *H.pylori* ($r=-0,82$; $p<0,05$), степенью обсемененности НР слизистой оболочки антрального отдела желудка ($r=-0,89$; $p<0,01$), количеством нейтрофильных гранулоцитов в слизистой желудка ($r=-0,77$; $p<0,05$), лимфоцитов и плазматических клеток в

собственном слое слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки ($r=-0,8$; $p<0,05$).

Сила влияния уровня IgG антител к *H.pylori* на пероксидазную активность IgG по результатам однофакторного регрессионного анализа составила 72,6% ($p<0,05$). Сила влияния уровня пероксидазной активности фракции IgG антител к НР на количество нейтрофильных гранулоцитов в слизистой желудка, а также лимфоцитов и плазматических клеток в собственном слое слизистой оболочки ДПК составила соответственно 57,3% и 84,4% ($p<0,05$).

При оценке состояния ферментативной функции IgG у здоровых лиц оказалось, что пероксидазной активностью не обладали поликлональные ИГ 18 (100,0%) пациентов ($p>0,05$ в сравнении со спонтанным распадом субстрата). Среднее значение пероксидазной активности фракции IgG выделенных из сыворотки крови здоровых лиц составило $0,011+0,005$ нКат (табл.2).

Таблица 2

Пероксидазная активность у НР-позитивных пациентов

Группы обследованных	Пероксидазная активность IgG, нКат	p
Здоровые лица	$0,011 + 0,005$	$>0,05$
НР-гастродуоденит	$1,957 + 0,035$	$<0,05$

При исследовании ДНК-азной активности IgG в общей группе пациентов (95 человек) имеющих хронический гастрит и/или дуоденит с персистенцией НР в антральном отделе желудка и/или ДПК получены следующие результаты (табл.3). Поликлональные IgG 22 (23,2%) больных достоверно ($p < 0,05$) обладали низкой ДНК-азной активностью ($0,043 + 0,007$ пКат). У 100% больных имеющих пептическую язву в луковице ДПК (21 человек) отмечалась высокая эндонуклеазная активность IgG ($0,307 + 0,023$ пКат).

Различий в уровнях ферментативной активности у лиц имеющих НР-гастрит, НР-гастродуоденит и НР-дуоденит не выявлено. Не было также найде-

но какой-либо корреляционной зависимости между ДНК-азной активностью ИГ и степенью обсемененности НР эпителия желудочного типа, уровнем АТ к антигенам НР, антигенам слизистой ДПК, БАПНА-амидазной активностью ИГ, активным и воспалительным процессом в слизистой.

При оценке состояния ферментативной функции IgG у здоровых лиц оказалось, что ДНК-азной активностью не обладали поликлональные ИГ 13 (72,2%) пациентов ($p > 0,05$ в сравнении со спонтанным распадом субстрата). Среднее значение ДНК-азной активности фракции IgG выделенных из сыворотки крови здоровых лиц составило $0,017 + 0,002$ пКат (табл.3).

Таблица 3

ДНК-азная активность у НР-позитивных пациентов

Группы обследованных	ДНК-азная активность IgG, пКат	p
здоровые лица	$0,017 + 0,002$	$>0,05$
хронический НР-гастродуоденит	$0,043 + 0,007$	$<0,05$
пептическая язва ДПК	$0,307 + 0,023$	$<0,05$

Обсуждение

По нашим данным, у больных хроническим антральным гастритом и дуоденитом прослеживается четкая взаимосвязь между персистенцией *H. pylori* в антральном отделе желудка и метаплазированной слизистой луковицы ДПК, уровнем сывороточных IgG антител к НР, БАПНА-амидазной активностью иммуноглобулинов в сыворотке крови, количеством лимфоцитов и плазматических клеток в собственном слое слизистой антрального отдела желудка и луковицы ДПК. Персистенция НР в антральном отделе желудка непосредственно, а также опосредованно (через уровень АТ к НР) влияет на уровень протеолитической активности фракции IgG. Более того, увеличение обсемененности НР слизистой антрального отдела желудка и луковицы ДПК приводит к повышению протеолитической активности фракции IgG антител к НР.

Имеется обратная взаимосвязь между пероксидазной активностью IgG и персистенцией *H. pylori* на желудочном эпителии, уровнем сывороточных IgG антител к НР, количеством нейтрофилов, лимфоцитов и плазматических клеток в собственном слое слизистой антрального отдела желудка и луковицы ДПК. Увеличение обсемененности НР слизистой желудочного типа приводит к уменьшению пероксидазной активности фракции IgG антител к НР.

У здоровых лиц в крови не определяются антитела к НР, а также достоверный уровень БАПНА-амидазной, пероксидазной и ДНК-азной активности фракции IgG.

У больных с хроническим НР-гастритом и/или НР-дуоденитом в сыворотке крови определяются IgG антитела к НР, обладающие БАПНА-амидазной и пероксидазной активностью.

У больных хроническим НР-гастродуоденитом и язвенной болезнью ДПК с активной персистенцией НР в слизистой антрального отдела желудка и метаплазированной слизистой ДПК в сыворотке крови появляется фракция IgG антител к антигенам слизистой ДПК и НР обладающая трипсиноподобной активностью.

У каждого четвертого больного хроническим НР-гастродуоденитом в сыворотке крови определяются IgG с низким уровнем ДНК-азной активности, а у всех больных с пептической язвой ДПК - ИГ с высоким уровнем эндонуклеазной активности, которые не связаны с инфекцией НР.

Таким образом, при персистенции *H. pylori* в антральном отделе желудка и метаплазированной слизистой ДПК в крови появляется фракция IgG антител к НР обладающая способностью расщеплять белковые соединения по аминокислотам аргинин-лизин (подобно фактору патогенности микроорганизма) и перекись водорода (H_2O_2 воз-

можно защищает НР от действия факторов неспецифической резистентности макроорганизма). Фракция IgG антител к НР, обладающая БАПНА-амидазной активностью, влияет на хронический воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка и ДПК. Отсюда можно сделать *вывод* о возможном участии фракции IgG антител к НР,

обладающей протеолитической активностью, в патогенезе хронического гастрита и дуоденита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*. Роль фракции IgG антител к НР, обладающей пероксидазной активностью, в патогенезе хронического НР-гастродуоденита требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Азаренок К.С., Генералов И.И., Доценко Э.А. Иммуноглобулины класса G с гиалуронидазной активностью и возможные механизмы их образования // Иммунология.- 1989.- N2. - С. 15-17.
2. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. - Амстердам, 1993. - С. 297-301.
3. Барановский А.Г., Матушин В.Г., Власов А.В. и др. ДНК- и РНК-гидролизующие антитела из крови пациентов с различными формами вирусных гепатитов // Биохимия. - 1997. - Т.62, N12. - С.1358-1366.
4. Генералов И.И., Шур И.И., Железняк Н.В. ДНК-азная активность иммуноглобулинов // Реферативный журнал. Иммунология. Аллергология.- Деп. в ВИНТИ 14.07.92, N2290 - В92.
5. Жильцов И.В., Генералов И.И., Доценко М.Л. Ферментативная активность препаратов IgG у больных вирусными гепатитами // Проблемы современной медицины и фармации. - тез.докл. 53-й научной сессии ВГМИ. - Витебск, 1998. - Ч.1. - С. 109.
6. Конорев М.Р. Амидазная активность поликлональных IgG и уровень антител при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Здоровоохранение. - 1997. - N5. - С. 15-16.
7. Конорев М.Р. Дезоксирибонуклеазная и БАПНА-амидазная активность фракции иммуноглобулинов класса G сыворотки крови у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: Дисс. ... канд.мед.наук: 14.00.05 / Смоленская гос. мед. академия. - Смоленск, 1996. - 144 с.
8. Конорев М.Р., Генералов И.И. Протеолитическая активность иммуноглобулинов при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки // Здоровоохранение Беларуси. - 1994. - N3. - С. 13-15.
9. Конорев М.Р., Козловский И.В., Генералов И.И. Выбор метода очистки каталитических иммуноглобулинов для исследования их роли при инфекционной патологии // Вопросы патогенеза и терапии инфекционных и паразитарных заболеваний. - Витебск, 1993. - С. 60-63.
10. Конорев М.Р., Литвяков А.М., Титов Л.П. Современные представления о *Helicobacter pylori* // Медицинские новости. - 1998. - N7. - С. 15-20.
11. Лакин Г.Ф. Биометрия. - М., 1990. - С. 263.
12. Москалев К.В., Конорев М.Р., Азаренок К.С. Гидролиз бензоиларгинин-р-нитроанилида поликлональными антителами // Реферативный журнал. Иммунология. Аллергология. - 1990. - N12. - С. 44.
13. Пат.1066 РБ, МСI C12Q 1/34, C12N 9/22. Способ определения ДНК-азной активности. / Конорев М.Р., Азаренок К.С., Генералов И.И., Голубева А.Г. (РБ). - N 243 А; 06.04.93.; опубл. 14.08.96.
14. Andersen L.P., Holck S. Possible evidence of invasiveness of *Helicobacter pylori* // Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. - 1990. - Vol.9 - P. 135-139.
15. Futagami S., Takahashi H., Norose Y., Kobayashi M. Systemic and local immune responses against *H.pylori* urease in patients with chronic gastritis // Gut. - 1998. - Vol.43, N2. - P. 168-175.3
16. Konorev M.R. Effect of ranitidine and metronidazole on IgG activity of patients with *Helicobacter pylori* infection // International Journal of Antimicrobial Agents. - 1998. - Vol.10, N3. - P. 249-250.
17. Konorev M.R., Generalov I.I. BAPNA-amidase IgG activity of patients with duodenal ulcer // Immunobiology.- 1995.- Vol. 194, N 1-3. - P. 338.
18. Konorev M.R., Generalov I.I., Litvjakov A.M., Okulich V.K. BAPNA-amidase IgG Activity of Patients with Infection of *Helicobacter Pylori* // Antiinfective Drugs and Chemotherapy. - 1998.- Vol.16, Suppl.1. - P. 108.
19. Leatherbarrow R.J. Designer catalytic antibodies // Nature. - 1989. - Vol. 338. - P. 206-207.
20. Mai U.E., Perez-Perez G.I., Blaser M.J., Smith P.D. Mechanism of *H.pylori*-induced inflammation in gastritis // Rev.Esp.Enf.Digest. - 1990. - Vol.78. - Suppl.1. - P. 54.

21. Monroe J.G., Green M.I. Anti-idiotypic antibodies and disease // Immunol. Invest. - 1986. - Vol. 15, N 3. - P. 263-286.
22. Negrini R., Lisato L., Zanella I. Helicobacter pylori infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa // Gastroenterology. - 1991. - Vol. 101. - P. 437-445.
23. Negrini R., Savio A., Poiesi C. Antigenic mimicry between Helicobacter pylori and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis // Gastroenterology. - 1996. - Vol. 111. - P. 655-665.
24. Pat.2290710 UK, MCI6 A 61 K 38/48. Protease from Helicobacter pylori for use in vaccines/therapeutic composition / Smith Andrew William; Reckitt & Colman Products Ltd. - N 9413073.9; 29.06.94.; publ. 10.01.96.
25. Paul S. Natural catalytic antibodies // Mol.Biotechnol. - 1996. - Vol.5, N3. - P. 197-207.
26. Price A.B. The Sydney system: histological division // J. Gastroenterol. Hepatol. - 1991. - Vol. 6. - P. 209-222.
27. Shuster A.M., Gololobov G.V., Kvashuk O.A. DNA hydrolyzing autoantibodies // Science. - 1992. - Vol.256, N5057. - P. 665-667.