

**Закрытое акционерное общество  
«Вектор-Бест»**

*Офицеров В.И.*

**Подклассы иммуноглобулина G:  
возможности использования  
в диагностической практике**

Кольцово, 2005

## Введение

Главная функция иммунной системы — защита организма от различных инфекций, а также от возникновения и развития злокачественных новообразований. Важнейшую роль в этом играют антитела, участвующие в нейтрализации и удалении из организма патогенных микроорганизмов, а также различных веществ, идентифицируемых иммунной системой как чужеродные антигены. Функцию антител в организме выполняют иммуноглобулины, синтезируемые плазматическими лимфоидными клетками. У человека иммуноглобулины представлены 5 классами (G, M, A, D и E). При первичном контакте иммунокомпетентных клеток с бактериями, вирусами, простейшими и другими возбудителями различных заболеваний, а также чужеродными антигенами происходит инициация синтеза специфических иммуноглобулинов класса M (IgM). Затем под влиянием T-клеток и цитокинов B-клетки переключаются на синтез иммуноглобулинов класса G (IgG) и других классов.

IgG продуцируются и накапливаются в организме в значительно больших количествах, чем IgM. Кроме того, они обладают более высоким специфическим сродством к соответствующим детерминантам антигенов и образуют с ними более прочные иммунные комплексы.

У человека IgG составляют 75% от общего количества антител, а все остальные классы иммуноглобулинов — суммарно около 25% [1]. IgG, как правило, являются основным фактором гуморального звена иммунной защиты, противодействующим развитию инфекционного процесса в организме. Наличие специфических иммуноглобулинов класса G, появившихся у человека в результате перенесенного заболевания или вакцинации, в большинстве случаев свидетельствует о формировании у него стерильного иммунитета к соответствующей бактериальной или вирусной инфекции.

Количественное определение сывороточных IgG параллельно с другими классами иммуноглобулинов является одним из обязательных анализов при исследовании иммунного статуса человека. Определение IgG и IgM, специфичных к возбудителям различных заболеваний, повсеместно используется в серодиагностике многих инфекций. Количественный анализ общих, а тем более специфичных подклассов IgG в клинико-диагностических лабораториях проводится пока ещё весьма не часто. Цель насто-

ящей публикации — в общих чертах обрисовать сферу применения данных тестов в медицинской диагностике.

## 1. Строение и свойства подклассов IgG

Молекула IgG имеет глобулярную белковую структуру, состоящую из двух идентичных лёгких (L) и двух тяжёлых (H) аминокислотных цепей, соединённых между собой дисульфидными связями. Иммуноглобулины G человека — гликопротеины, содержащие 2–3% углеводов [2]. Схема строения молекулы IgG представлена на рисунке 1.

При ограниченном гидролизе папаином молекула IgG расщепляется на три крупных белковых фрагмента, два из которых (Fab) идентичны по строению и третий (Fc) отличается от них.

Каждый из Fab-фрагментов включает в себя два глобулярных домена. Первый, состоящий из N-концевых аминокислотных участков L и H цепей (обозначаемых  $V_L$  и  $V_H$ ), характеризуется большой вариабельностью, именно он обеспечивает связывание антителами антигенов. Второй участок Fab-фрагмента включает в себя константные области легкой ( $C_L$ ) и тяжелой ( $C_{H1}$ ) цепей. Два других константных домена тяжелой цепи ( $C_{H2}$  и

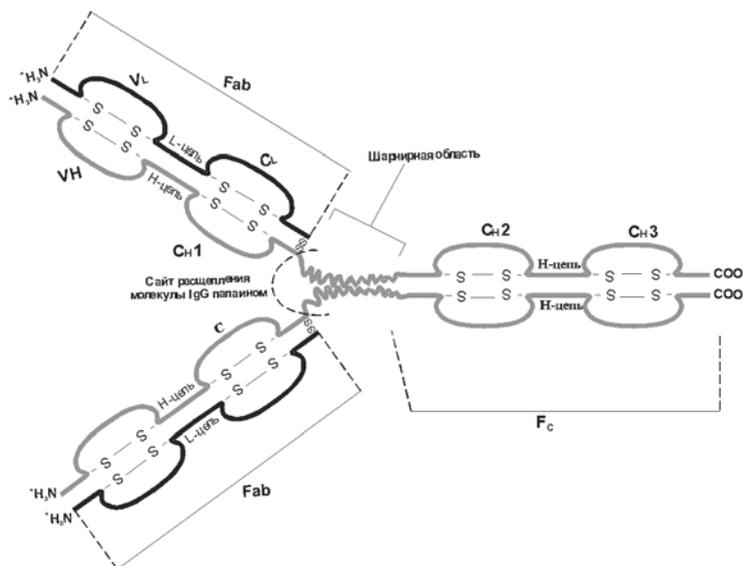


Рис. 1. Схема строения молекулы IgG

$C_{H3}$ ) формируют Fc-фрагмент, опосредующий взаимодействие иммуноглобулинов с различными клетками организма, в том числе, участвующими в неспецифической иммунной защите. Это нейтрализация и непосредственное уничтожение патогенных микроорганизмов и опухолевых клеток макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами, базофилами и другими клетками со сходной функцией, а также системой комплемента.

Известно, что комплексы «антиген-антитело» способны активировать систему комплемента, продуцирующую ряд медиаторов воспаления, способных обеспечить прямой лизис клеток-мишеней, несущих на себе чужеродные антигены. Кроме того, Fc-фрагмент опосредует проникновение иммуноглобулинов через плаценту.

Иммуноглобулины всех классов имеют одинаковые лёгкие цепи — k или l, но строение тяжёлых цепей у них различается. У IgG существуют 4 типа тяжёлых цепей  $\gamma 1$ – $\gamma 4$ , и, в зависимости от наличия той или иной тяжёлой цепи, иммуноглобулины класса G подразделяются, соответственно, на 4 подкласса: IgG1–IgG4 [3]. В сыворотке крови человека относительная концентрация подклассов иммуноглобулина G падает в ряду:

$$\text{IgG1 (70\%)} > \text{IgG2 (20\%)} > \text{IgG3 (6\%)} > \text{IgG4 (4\%)} \quad [4].$$

Аминокислотные последовательности константных областей молекул подклассов IgG имеют до 95% гомологии [5]. Наиболее существенные отличия в структуре подклассов IgG выявлены в неспирализованных участках двух идентичных тяжёлых цепей, гибко связывающих Fc-фрагмент с двумя Fab-фрагментами. Эта, так называемая, «шарнирная область» позволяет белковым сегментам нативной молекулы IgG осуществлять независимое вращение относительно друг друга. Структура шарнирного участка заметно отличается у иммуноглобулинов G различных подклассов.

У IgG1 этот фрагмент тяжёлой  $\gamma 1$ -цепи включает в себя аминокислоты с 216 по 231 и содержит две дисульфидные связи. Такое строение обеспечивает молекуле IgG1 хорошую гибкость [6]. Шарнирная область IgG2 значительно короче. Она состоит из двух идентичных 12-членных пептидов, соединённых 4 дисульфидными мостиковыми связями. Это обуславливает более жёсткую структуру молекулы [7].

Иммуноглобулины подкласса G3 отличаются от других подклассов наиболее протяжённым шарнирным участком (в 4 раза

больше, чем у IgG1), состоящим из 62 аминокислот, соединённых 11 дисульфидными связями. Такое строение придает молекуле IgG3 чрезвычайную гибкость [8, 9].

Шарнирная область IgG4, содержащая 2 дисульфидные связи, по количеству аминокислот, входящих в её состав, занимает промежуточное положение между IgG1 и IgG2.

Иммуноглобулины подкласса G1 отличаются от иммуноглобулинов других подклассов локализацией дисульфидной связи, соединяющей C-концевую область лёгкой полипептидной цепи с C<sub>H</sub>1-доменом тяжелой цепи. У IgG1 она идет от цистеина в положении 220, а у иммуноглобулинов трех других подклассов от цистеина в положении 131 тяжелой цепи [10]. Эта дисульфидная связь находится внутри спирализованного участка белка и, очевидно, обеспечивает стабилизацию пространственной структуры молекулы IgG.

В целом, гибкость и подвижность частей молекулы относительно друг друга у подклассов иммуноглобулина G снижается в ряду:

$$\text{IgG3} > \text{IgG1} > \text{IgG4} > \text{IgG2} .$$

Структурные различия шарнирной области различных подклассов IgG находят отражение в их устойчивости к протеолизу ферментами (папаином, плазмином, трипсином и пепсином) [11–13]. Поскольку протеолитическое расщепление антител происходит рядом или внутри шарнирной области, то стабильность к ферментативной фрагментации молекулы иммуноглобулина, очевидно, коррелирует со степенью пространственной недоступности этого участка. Так, если IgG3 очень легко расщепляется протеазами, то IgG2 — относительно устойчив. Иммуноглобулины подклассов G1 и G4 по чувствительности к протеолизу занимают промежуточное положение.

## 2. Функциональная активность подклассов IgG

Основная функция антител — инактивация и удаление из организма инфекционных агентов, опухолевых клеток и их продуктов, а также веществ, идентифицированных иммунной системой как чужеродные антигены. При этом антитела участвуют в таких реакциях как: преципитация, агглютинация, опсонизация, нейтрализация, клеточная цитотоксичность, разрушение чужеродных агентов с участием комплемента.

Специфичное связывание антигенов иммуноглобулинами может привести непосредственно к нейтрализации некоторых токсинов и вирусов. Однако значительно чаще для полной инактивации попавших в организм патогенов необходимо, чтобы связавшие их иммуноглобулины реализовали свои вторичные «эффекторные функции».

К наиболее важным эффекторным механизмам действия IgG относятся активация системы комплемента, а также связывание с нейтрофилами, макрофагами, мононуклеарными фагоцитами и другими специализированными клетками иммунной системы, осуществляющими после такого взаимодействия фагоцитоз чужеродных агентов или уничтожение зараженных клеток организма за счет зависимой от антител цитотоксичности.

Адапторами эффекторных функций иммуноглобулинов являются Fc-фрагменты, а активность IgG различных подклассов в значительной степени зависит от строения шарнирного участка их молекулы. Так, наиболее эффективны в запуске эффекторных механизмов иммунной защиты иммуноглобулины подкласса G3, протяженная шарнирная область которых обеспечивает молекуле антител максимальное число степеней свободы [14].

### 2.1. Влияние подклассов IgG на активацию комплемента

Бактерицидная и антивирусная активность крови реализуется после активации каскада реакций, в которых участвует ряд ферментов и других белковых молекул системы комплемента. Эта эффекторная система способствует уничтожению патогенных микроорганизмов, интенсивному удалению иммунных комплексов, индукции и усилению гуморального иммунного ответа.

Антитела, как известно, активируют комплемент по классическому пути, который начинается с взаимодействия первого компонента каскада реакций C1q с комплексом антиген-антитело, а конкретно с C<sub>H</sub>2-доменом Fc-фрагмента молекулы IgG.

По способности взаимодействовать с C1q на первом месте стоят иммуноглобулины подкласса G3, а дальше активность убывает в ряду:

$$\text{IgG3} > \text{IgG1} > \text{IgG2} > \text{IgG4} \quad [15].$$

Иммуноглобулины подкласса G4, не связывающиеся с C1q, по-видимому, за счет стерических затруднений, не способны активировать комплемент по классическому пути.

В результате прикрепления белков системы комплемента к поверхности антигенов в составе иммунных комплексов, т.е. опсонизации, значительно возрастает их способность взаимодействовать с клетками иммунной системы, имеющими специфические рецепторы к этим белкам. Фагоцитоз опсонизированных чужеродных антигенов идёт с высокой скоростью.

Принято считать, что активация комплемента по альтернативному пути не зависит от антител. Однако, как следует из опубликованных экспериментальных данных, иммуноглобулины оказывают на этот путь нейтрализации патогенных бактерий заметный положительный эффект [16].

## 2.2. Опсонизация и индукция фагоцитоза

Известно, что фагоциты обладают способностью непосредственно связываться с некоторыми возбудителями инфекционных заболеваний, поглощать и разрушать их. Скорость фагоцитоза ряда патогенных микроорганизмов значительно возрастает, когда постоянно присутствующий в крови человека С3b-компонент комплемента иммунонеспецифически связывается с ними и запускает альтернативный путь активации комплемента. Кроме того, опсонизированные С3b-фрагментом комплемента антигены могут подвергаться фагоцитозу полиморфноядерными нейтрофилами, имеющими на своих мембранах рецепторы для белков системы комплемента.

Некоторые патогенные микроорганизмы, как известно, не способны активировать комплемент по альтернативному пути. Адгезию таких бактерий на поверхность фагоцитов или нейтрофилов могут обеспечить антитела, связавшиеся с их антигенными детерминантами. Скорость фагоцитоза микроорганизмов, опсонизированных антителами, возрастает в тысячи раз [17].

Связывание комплекса «антиген-антитело» со специфичными рецепторами на мембране макрофага идёт через Fc-фрагменты иммуноглобулинов. Такие рецепторы для Fc-фрагментов IgG (Fc $\gamma$ R) имеются на поверхности макрофагов, моноцитов, миеломных и дендритных клеток [18]. Взаимодействие подклассов IgG с рецепторами Fc $\gamma$ R играет ключевую роль в иммунной защите, включающей фагоцитоз, эндоцитоз, опосредованную антителами клеточную цитотоксичность, высвобождение ряда медиаторов воспаления, а также удаление иммунных комплексов. Кроме того, некоторые клетки, имеющие рецепторы Fc $\gamma$ R, могут

представлять антигены Т-лимфоцитам, способным амплифицировать защитный ответ иммунной системы организма.

Подклассы IgG характеризуются различной аффинностью к Fc $\gamma$ -рецепторам, а рецепторы разных клеток иммунной системы, в свою очередь, отличаются по способности связывать антитела. Поэтому негативное влияние на функционирование гуморального иммунитета могут оказывать не только дефицит подклассов IgG, но и дефекты Fc $\gamma$ -рецепторов иммунокомпетентных клеток [19].

Антитела человека, относящиеся к IgG2, как сказано выше, слабо активируют систему комплемента по классическому пути. Вместе с тем, опубликованы экспериментальные данные, свидетельствующие, что иммуноглобулины данного подкласса способны вызывать опсонизацию и уничтожение некоторых микроорганизмов, имеющих липополисахаридную (LPS) оболочку.

В настоящее время доказано, что IgG2 человека играют ключевую роль в инактивации инкапсулированных бактерий (рис. 2) [20–22]. Высокая плотность антигенных детерминант на поверхности таких микроорганизмов и их доступность приводит к образованию многочисленных комплексов с иммуноглобулинами подкласса G2, активирующих комплемент по альтерна-

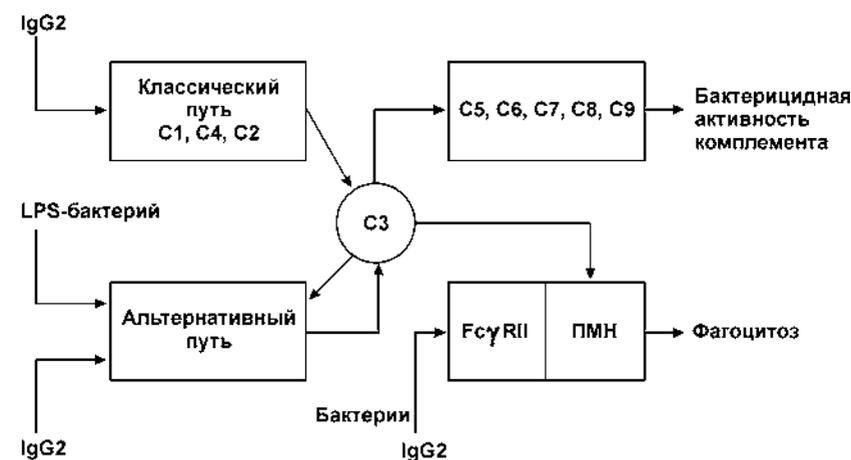


Рис. 2. Инактивация инкапсулированных микроорганизмов с участием IgG2.

С1-С9 – компоненты системы комплемента;  
ПМН – полиморфно-ядерные лимфоциты.

тивному пути без связывания с C1q-компонентом комплемента. Кроме того, IgG2 могут принимать участие в фагоцитозе бактерий по дополнительному пути, включающему связывание комплекса «антитело-микроорганизм» с рецепторами FcγRII на мембранах полиморфно-ядерных нейтрофилов.

### 3. Подклассы IgG у детей и взрослых

Имеющиеся у новорожденного ребёнка антитела получены им от матери пренатально. У человека все подклассы IgG способны активно проникать через плаценту в организм плода, создавая пассивный иммунитет [23]. Именно материнские IgG обеспечивают защиту ребёнка от различных инфекций в первые несколько месяцев жизни.

Концентрация материнских антител у детей значительно снижается к возрасту 6 месяцев, параллельно в организме ребёнка идёт увеличение скорости синтеза собственных антител. К 14–18 годам содержание антител у подростков постепенно достигает значений, характерных для взрослого человека. Изменение концентрации общих IgG и их подклассов в зависимости от возраста детей представлено на рис. 3 [24].

Следует отметить, что содержание иммуноглобулинов различных подклассов в крови детей нарастает не одинаково. Так, концентрации IgG1 и IgG3 к концу 1 года жизни ребёнка дости-

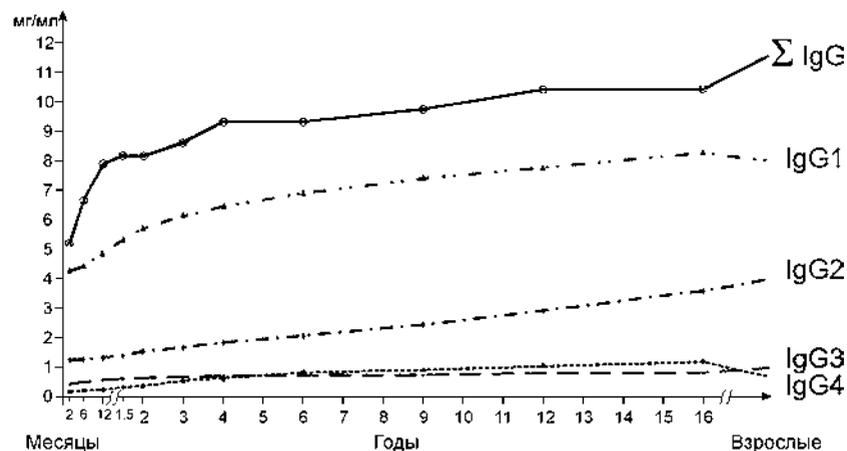


Рис. 3. Динамика возрастных изменений концентрации IgG и его подклассов.

гают 50% от соответствующих значений концентрации у взрослых, а к возрасту 5 лет — 75%.

Уровни IgG2 и IgG4 у детей возрастают значительно медленнее (в возрасте 1 год и 5 лет они составляет только 20% и 50% от концентраций иммуноглобулинов данных подклассов в крови взрослых, соответственно). Поэтому для выявления дефицита подклассов IgG у обследуемых детей рекомендуется обязательно соотносить полученные значения с концентрацией антител в группе здоровых детей того же возраста.

В исследованиях, посвященных определению уровней антител у взрослых здоровых людей, показано, что содержание иммуноглобулинов G у населения различных стран, народов и популяций значительно варьирует [25, 26]. У взрослых европейцев нормальные границы концентраций IgG в крови составляют 7,0–16,0 г/л, а его подклассов: IgG1 — 4,9–11,4; IgG2 — 1,5–6,4; IgG3 — 0,2–1,1; IgG4 — 0,08–1,4 г/л [23, 27].

### 4. Подклассы IgG при различных заболеваниях человека

Большинство заболеваний человека сопровождается изменениями содержания у него антител. Гуморальный иммунный ответ больного может характеризоваться повышенной или сниженной концентрацией в крови как различных классов, так и подклассов иммуноглобулинов. Количественное определение подклассов IgG (общих, а главное, специфических антител) может быть использовано для более эффективной диагностики многих заболеваний, точного выявления их стадии, прогноза развития заболевания, а также для контроля за адекватностью проводимого курса лечения.

#### 4.1. Инфекционные заболевания

При инфекционных заболеваниях обычно наблюдается повышение уровня сывороточных IgG, обусловленное инициацией биосинтеза антител к антигенам возбудителя инфекции. Концентрация специфических иммуноглобулинов у инфицированного больного и соотношение в них подклассов IgG зависят от строения и свойств антигена, его дозы и пути введения, интенсивности и продолжительности его воздействия на иммунную систему, а также иммунного и генетического статуса человека [28–30]. Синтез антител ко многим антигенам становится

возможным только после взаимодействия этих антигенов со специализированными клетками тимуса — Т-лимфоцитами, которые после этого осуществляют стимуляцию В-лимфоцитов к продукции специфических иммуноглобулинов. Такие антигены называют Т-зависимыми. Некоторые высокомолекулярные полисахариды и, реже, белки могут индуцировать синтез антител без участия Т-хелперов, поэтому их относят к Т-независимым антигенам.

Антитела человека против Т-зависимых белковых антигенов, таких как столбнячный токсин или липопротеины поверхностных мембран многих бактерий, могут принадлежать IgG всех четырех подклассов. В пуле синтезирующихся специфических антител преобладающим обычно является IgG1, иногда в комбинации с IgG3 [31].

При длительной и многократно повторяющейся стимуляции иммунокомпетентных клеток белковыми антигенами возможно появление в крови заметного количества специфических иммуноглобулинов подкласса G4 [32]. Например, такой феномен наблюдается у больных гемофилией, которым с лечебной целью регулярно вводят факторы коагуляции крови VIII или IX.

Антибелковые IgG2 у человека обнаруживаются достаточно редко, возможно, только в случаях функционирования иммунной системы в предельных (критических) режимах. И наоборот, почти исключительно к иммуноглобулинам подкласса G2 принадлежат антитела к Т-независимым полисахаридным антигенам пневмококков, менингококков или *Haemophilus influenzae* типа В (только у детей в возрасте 2–3 года эти антитела могут быть представлены IgG1) [33].

Таким образом, возбудители различных инфекционных заболеваний могут инициировать у человека наработку иммуноглобулина G определенных подклассов [34].

В целом, считают, что противовирусные антитела у человека в основном принадлежат к IgG1 и IgG3. Антибактериальные антитела более гетерогенны по составу подклассов IgG. Это связывают с тем, что бактерии содержат множество разнообразных антигенных детерминант, представляющих собой элементы структуры белков, их липо- и гликопроизводных, а также поли- и липополисахаридов. При различных инфекционных заболеваниях человека гуморальный иммунный ответ может иметь свои

особенности. Ниже представлены некоторые примеры, взятые из опубликованных в последнее время научных работ.

#### 4.1.1. Вирусные заболевания

**ВИЧ-инфекция.** Обследование ВИЧ-инфицированных пациентов показало, что уровни общих иммуноглобулинов подклассов G2 и G4 в их крови, слюне, цервикальном секрете и сперме были ниже, а IgG1 и IgG3 — выше, чем у здоровых доноров [35, 36].

Установлено, что при ВИЧ-инфекции у человека могут синтезироваться специфические иммуноглобулины G всех четырех подклассов. Вместе с тем, в сыворотке крови инфицированных лиц преобладали IgG1, а наименьшую концентрацию имели IgG4 [37, 38]. Показано, что антитела к ВИЧ, относящиеся к IgG1, обнаруживались практически у всех серопозитивных пациентов, а IgG3 — у многих из них [39].

При изучении спектра специфичности антител у ВИЧ-инфицированных было выявлено, что IgG1 реагировали с белками вируса, принадлежащими к группам антигенов env, pol и gag (gp160, gp120, p64, gp41, p31, p24, p17), а IgG2, IgG3 и IgG4 — в основном с антигенами группы gag [37, 40].

По мере развития ВИЧ-инфекции уровень специфических IgG1 у больных постепенно снижался, а IgG3 — несколько возрастал [41]. Авторы исследования объяснили это различной способностью иммуноглобулинов данных подклассов к образованию циркулирующих иммунных комплексов. Показано также, что среди иммуноглобулинов, выделенных из крови таких больных, IgG3 обладали максимальной нейтрализующей активностью в тесте блокирования взаимодействия ВИЧ с клетками-мишенями [42]. При определении содержания специфических IgG данного подкласса в различных биологических жидкостях установлено, что в цервикальном секрете и сперме титр их был выше, чем в плазме крови [35, 36].

**Гепатит В.** У переболевших острым гепатитом В (ГВ) людей в крови преобладали антитела к HBs-антигену вируса, относящиеся к IgG1 и IgG3, а анти-HBs-антитела, принадлежащие к IgG2 и IgG4, обнаруживались лишь в незначительных количествах [43].

После проведения 12 месячного курса лечения интерфероном детей с хронически активной формой ГВ процентное содержание в крови детей специфических иммуноглобулинов индиви-

дуальных подклассов G составило: IgG1 — 35%, IgG4 — 28%, IgG3 — 27% и IgG2 — 10%. То есть антитела к HBs-антигену, относящиеся к IgG4, по уровню концентрации вышли на второе место. Такое изменение содержания в крови больных специфических IgG4 было предложено использовать для оценки эффективности проведённой терапии, а также для выбора рационального курса лечения.

Показано, что через месяц после завершения трехразового курса иммунизации рекомбинантной вакциной против ГВ в крови детей доминировали антитела к HBs-антигену, принадлежащие к IgG1 и IgG3, так же, как у детей, переболевших острым гепатитом В [44]. Однако превышение их концентраций над концентрациями специфических иммуноглобулинов подклассов G2 и G4 у вакцинированных детей было менее выражено. На пике иммунного ответа на вакцинацию средние геометрические титры антител к HBs-антигену у детей были в 40 раз выше, чем при нормальной сероконверсии у лиц, заболевших ГВ. Через год после вакцинации специфические иммуноглобулины подкласса G4 у детей становились вторыми доминирующими антителами после IgG1. Следует отметить, что у пациентов 18–30 лет в аналогичный период после вакцинации в крови преобладали IgG1 и IgG2 к HBs-антигену вируса [45]. Причем, это наблюдалось как в группе пациентов со слабым иммунным ответом на введение рекомбинантной вакцины, так и в группе высоко реагирующих лиц (титры анти-HBs-антител в этих группах отличались в 100–1000 раз) [46]. Хотя у всех пациентов этих двух групп концентрация специфических иммуноглобулинов подкласса G1 превышала IgG2, в группе «слабо реагирующих» пациентов относительный уровень IgG2 был также повышен и возрастал прямо пропорционально возрасту человека.

Спектр подклассов IgG к HBs-антигену был исследован в двух группах пациентов, инфицированных вирусом ГВ [47]. Установлено, что в первой группе, сформированной из лиц, в крови которых определялся HBs-антиген, содержание специфических IgG1 было выше, чем IgG3. Во второй группе (негативных по HBs-антигену пациентов) наблюдалось обратное соотношение концентраций иммуноглобулинов данных подклассов к анти-HBs-антигену.

**Гепатит С.** В результате серологического обследования больных с фульминантной и острой формами гепатита С (ГС) было

выявлено, что спектр противовирусных IgG ограничен у них двумя подклассами: G1 и G3 [48]. При острой форме ГС у большинства пациентов доминировали специфические иммуноглобулины подкласса G1, а при фульминантной форме — IgG3 (причем в 50% случаев они были единственным подклассом). Обращает на себя внимание тот факт, что у 45% больных фульминантным ГС удалось определить только противовирусные иммуноглобулины подкласса G3, тогда как тест на наличие суммарных IgG к ВГС дал отрицательный результат.

Титр общих антивиральных антител у пациентов с хроническим ГС коррелировал с содержанием специфических иммуноглобулинов подкласса G1, большая часть которых была направлена к core-белку вируса [49, 50]. Вторыми по содержанию антител к core-белку были IgG3, несмотря на то, что иммуноглобулины этого подкласса первыми появлялись у многих больных на ранней стадии острого ГС, а также при рецидиве заболевания.

**Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ).** Исследование 30 детей с активной формой хронической инфекции ВЭБ показало, что практически у всех из них наблюдалась прогрессирующая гипогаммаглобулинемия [51]. Несмотря на это, у 28 детей из этой группы уровень IgG1 был значительно повышен. Концентрация иммуноглобулинов других подклассов в крови большинства детей не отличалась от нормальных значений, только у шести из них ниже нормы был уровень IgG2, у трех — IgG3, у четырёх — IgG4.

**Вирус гриппа.** При исследовании спектра специфических антител у большой группы пациентов, привитых инактивированной вакциной против гриппа, было установлено, что противовирусные иммуноглобулины у них принадлежали, в основном, к подклассу G1 и, в меньшей степени, к G3 [52]. Специфические IgG2 и IgG4 у обследованных лиц обнаружены не были. Уровень антивиральных иммуноглобулинов подкласса G1 у привитых молодых лиц значительно превышал уровень IgG3, однако с возрастом это соотношение изменялось. Чем старше был иммунизированный пациент, тем выше у него была концентрация в крови специфических иммуноглобулинов подкласса G3.

**Вирус японского энцефалита.** У пациентов, инфицированных вирусом японского энцефалита, в сыворотке крови и в спинномозговой жидкости преобладали противовирусные иммуногло-

булины подкласса G1 [53]. Предполагается, что эти антитела играют основную роль в нейтрализации вируса и его выведении из центральной нервной системы.

#### 4.1.2. Бактериальные заболевания

**Туберкулёз.** При обследовании группы, состоящей из 164 больных туберкулёзом, у большинства пациентов была обнаружена селективная гипергаммаглобулинемия, с повышенной концентрацией общих иммуноглобулинов подклассов G1 и G3 [54].

Специфические антитела к антигенам *Micobacterium tuberculosis* (липоарабиноманнану и белку молекулярной массы 39 кДа) у больных туберкулёзом были представлены преимущественно IgG1 [55]. В исследовании, проведённом с использованием в качестве антигена для ИФА экстракта культуры *M. tuberculosis* и очищенной фракции белков микобактерии, было показано, что специфические сывороточные антитела больных лёгочной формой туберкулёза относились к IgM и IgG1 [54, 56]. Наличие IgM к антигенам *M. tuberculosis*, по мнению авторов, свидетельствовало о недавнем инфицировании, а переключение иммунной системы с синтеза IgM на продукцию IgG1 — о прогрессировании заболевания. Показано также, что высокий уровень специфических иммуноглобулинов подкласса G1 коррелировал у больных с активной формой заболевания с повышенной секрецией фактора некроза опухолей (альфа), который, как известно, опосредует некоторые механизмы патогенеза туберкулёза.

**Хламидиоз.** Изучение гуморального иммунного ответа на инфекцию *Chlamydia pneumoniae* было проведено с применением методов микроиммунофлюоресценции (МИФ) и ИФА в трех группах больных: первая группа включала 15 пациентов с первичной инфекцией, вторая — 16 реинфицированных и третья — 40 с возможной хронической формой хламидиоза [57]. Методом МИФ, в котором использовали белковый антиген хламидий, IgG1 к *Ch. pneumoniae* были выявлены у пациентов всех трёх групп, а также у 100% здоровых доноров (контрольная группа, включающая 40 человек). Специфические иммуноглобулины подкласса G3 были обнаружены у 40% пациентов первой, у 31% второй, у 25% третьей групп и у 8% доноров контрольной группы. IgG4 к *Ch. pneumoniae*, ассоциированные с острой формой инфекции, были определены у 13% лиц с первичной инфекцией и 31% реинфицированных пациентов.

Результаты серодиагностики с использованием метода ИФА, в котором в качестве антигена был применен липополисахарид, показали, что специфические иммуноглобулины в сыворотке крови больных распределяются по подклассам IgG аналогично.

**Сифилис.** При изучении уровня общих иммуноглобулинов класса G у 15 пациентов с нейросифилисом у 46% обследуемых была отмечена повышенная концентрация IgG1 и IgG3 в сыворотке крови и спинномозговой жидкости [58].

При серологическом обследовании больных с разными стадиями сифилиса было показано, что специфические антитела к *Treponema pallidum* у больных первичным сифилисом представлены только IgM и IgG1, тогда как при активных формах вторичного сифилиса 53% антитрепонемных антител относились к подклассу IgG1 и 43% — к IgG3 [59].

В течение многих десятилетий для серодиагностики сифилиса в лабораториях применяют ряд тестов на основе кардиолипинового антигена. Интересные данные были получены при изучении состава подклассов IgG антикардиолипиновых антител у больных сифилисом [60]. Показано, что эти антитела у большинства больных представлены иммуноглобулинами подклассов G1, G3 и G4, тогда как антитела к антигенам *T. pallidum* — только IgG1 и IgG3.

**Боррелиоз.** В результате обследования группы больных с манифестными формами иксодового клещевого боррелиоза было выявлено, что антитела к *Borrelia burgdorferi* у них преимущественно принадлежали к IgG1 и, в меньшей степени, IgG3 [61]. Специфические IgG4, как правило, отсутствовали, а IgG2 обнаруживались в низкой концентрации только на поздних стадиях заболевания. Полученные результаты подтверждают вероятность того, что иммунный ответ человека на боррелиозную инфекцию идет по Т-хелперному типу и сопровождается индукцией синтеза гамма-интерферона [62].

Изучение изменения уровней антител при проведении антибиотикотерапии больным с поздними стадиями боррелиоза показало, что эффективность применяемого лечебного курса коррелировала со снижением в крови пациентов концентрации антител подкласса IgG1 к флагеллину *B. burgdorferi* [63].

**Инфекция *Helicobacter pylori*.** Среди 174 обследованных лиц с симптомом диспепсии было выявлено 99 сероположительных по *H. pylori* пациентов. Спектр специфических антител у

них включал все четыре подкласса IgG, однако авторы отметили, что более показательным для дискриминации положительных и отрицательных результатов серологического обследования являлось содержание специфических IgG1, IgG2 и IgG4 [64].

В другом исследовании антитела к *H. pylori* были определены в трёх группах пациентов: 1 — больные с активной формой хронического гастрита и отрицательным эндоскопическим анализом на наличие язвы двенадцатиперстной кишки, 2 — такие же больные с гистологически подтвержденной язвой двенадцатиперстной кишки, 3 — серопозитивные по *H. pylori* доноры крови [65]. Титр специфических антител, определенный методом твердофазного варианта ИФА, в котором в качестве антигена использован лизат бактерий, у пациентов всех трёх групп практически не отличался. Спектр антител к *H. pylori* включал все 4 подкласса IgG, однако доминирующими были IgG1 и IgG2. В группе больных с язвами двенадцатиперстной кишки уровень специфических IgG2 был значительно выше, чем у больных активной формой хронического гастрита без язв. При хронических воспалениях было отмечено заметное увеличение концентрации специфических иммуноглобулинов подкласса G3 [66].

#### 4.2. Паразитарные заболевания

Известно, что при многих паразитарных заболеваниях у инвазированных лиц развивается неспецифическая гипергаммаглобулинемия, предположительно обусловленная выделением паразитами веществ, обладающих выраженным В-митогенным действием. Продолжительная поликлональная стимуляция такими митогенами приводит к истощению популяции антигенреактивных В-лимфоцитов у зараженного человека и часто является причиной иммуносупрессии. Другим способом защиты от иммунной системы организма-хозяина является выделение паразитом огромных количеств растворимых антигенов, которые могут полностью связывать все специфические антитела, препятствуя их реакции с самим паразитом. Кроме того, растворимые паразитарные антигены и их комплексы со специфическими иммуноглобулинами в ряде случаев способны инактивировать макрофаги и цитотоксические Т-клетки.

Для многих паразитов, имеющих сложный жизненный цикл, характерна смена поверхностных антигенов (антигенная изменчивость). Например, антитела к спорозоитам, в виде которых

существует возбудитель малярии во время заражения человека, не реагируют с паразитом, находящимся на эритроцитарной стадии развития [67]. При хронической паразитарной инвазии иммунный ответ с течением времени может значительно изменяться вследствие персистентной стимуляции иммунной системы различными антигенами паразита. Спектр подклассов IgG, которыми представлены специфические антитела, продуцируемые у человека при разных паразитарных заболеваниях, может иметь существенные отличия. Основными причинами этого являются: разнообразие путей заражения, сред обитания и локализации возбудителя в организме хозяина; различия в жизненном цикле паразита и системе взаимоотношений «паразит-хозяин».

**Малярия.** Результаты исследования иммунного ответа на инфекцию *Plasmodium falciparum* у африканцев показали, что на ранней стадии малярии у больных синтезировались только специфические иммуноглобулины подкласса G2, не обладающие цитотфильными свойствами по отношению к малярийному плазмодию. На более поздних стадиях иммунная система больных начинала продуцировать цитотфильные IgG1 и IgG3 [68].

Изучение спектра антител к возбудителю малярии у сероположительных пациентов разных возрастных групп из Гамбии (Западная Африка) было проведено с использованием ИФА на основе рекомбинантного полипептида, соответствующего поверхностному белку *P. falciparum* и исследуемого в качестве действующего начала противомаларийной вакцины [69]. Было установлено, что у всех обследуемых цитотфильные антитела принадлежали к IgG1 и IgG3. Однако если у детей в возрасте до 10 лет преобладали иммуноглобулины подкласса G1, то у подростков и взрослых пациентов большая часть специфических антител была представлена IgG3. На основании полученных экспериментальных данных было предположено, что сдвиг к преимущественному синтезу цитотфильных иммуноглобулинов подкласса G3 сопровождается формированием в организме инфицированного человека протективного иммунитета к малярии.

**Токсоплазмоз.** У пациентов с острыми и хроническими формами токсоплазмоза человека антитела к *Toxoplasma gondii* представлены преимущественно иммуноглобулинами G1, концентрация IgG3 и IgG4 значительно ниже, а специфические IgG2 у больных обнаруживались редко [70, 71].

При исследовании сероконверсии у женщин, инфицированных токсоплазмами во время беременности, было установлено, что первые появляющиеся у них в крови специфические IgG относятся к подклассам G1 и G3 [72].

**Эхинококкозы.** У больных эхинококкозами уровень общих иммуноглобулинов подклассов G1 и G3 практически не повышался, но при этом значительно возрастала концентрация антител, относящихся к подклассу IgG4 [73].

Специфичные к антигенам *Echinococcus granulosus* антитела, выявленные у пациентов с эхинококкозами, принадлежали преимущественно к IgG1 (63%) и IgG4 (30%) [74].

При исследовании спектра специфичных антител у больных однокамерным эхинококкозом было показано, что циркулирующие в крови инвазированных лиц низкоавидные иммуноглобулины подкласса G2 направлены к гликозидным антигенам гельминта, а высокоавидные IgG1 и IgG4 — к белкам-антигенам паразита. Именно эти антибелковые антитела рекомендовано использовать для серодиагностики как цистических, так и альвеолярных эхинококкозов [75]. Наиболее перспективными для дифференциальной диагностики эхинококкозов, по мнению авторов, являются специфические иммуноглобулины подкласса G4, которые не имели иммунологических перекрестов с антигенами других гельминтов и не были обнаружены у больных различными гельминтозами [76]. После комплексной терапии у больных эхинококкозами наблюдалось заметное снижение концентрации специфических иммуноглобулинов данного подкласса, что может быть использовано также для оценки эффективности проведенного лечебного курса [75].

**Аскаридоз.** Для изучения гуморального иммунного ответа при аскаридозе был применен твердофазный вариант ИФА, в котором для получения иммуносорбента использовали очищенный экскреторно-секреторный антиген аскарид [77]. Специфические антитела, относящиеся к подклассу IgG4, были обнаружены у всех обследуемых больных аскаридозом, IgG1 и IgG3 — у 47,6% и 11,8% больных, соответственно, а IgG2 у всех больных отсутствовали. При этом, как показали проведенные исследования, в образцах сыворотки крови больных другими гельминтозами IgG4, перекрестно реагирующих с экскреторно-секреторным антигеном *Ascaris lumbricoides*, выявить не удалось. На основании полученных экспериментальных данных авторы пред-

положили, что применение разработанного метода определения специфических иммуноглобулинов подкласса G4 может значительно повысить эффективность серодиагностики аскаридозной инвазии, по сравнению с анализом суммарных IgG к антигенам аскарид.

**Токсокароз.** С использованием метода ИФА на основе экскреторно-секреторного антигена *Toxocara canis* было проведено количественное определение специфических иммуноглобулинов различных подклассов у больных токсокарозом [78]. Установлено, что концентрация антител к *T. canis* у больных убывала в ряду: IgG1 > IgG2 > IgG4 > IgG3. Показано, что у пациентов с висцеральными формами заболевания содержание в крови отдельных подклассов IgG может значительно варьировать.

**Клонорхоз.** Фракция антигенов, выделенная из взрослых клонорхисов, была использована для определения уровня специфических антител у больных клонорхозом. Результаты исследования показали, что антипаразитарные антитела преимущественно принадлежали к иммуноглобулинам подкласса G4, а их концентрация в сыворотках крови и образцах желчи коррелировала с интенсивностью гельминтозной инвазии больных [79].

#### 4.3. Аллергические заболевания

Показано, что у всех детей на первом году жизни в крови присутствуют антитела к таким пищевым антигенам, как бета-лактоглобулин и овальбумин [80]. При этом, сначала у детей синтезируются специфические иммуноглобулины подкласса G1, а затем G4. До возраста 4 года уровни антител к пищевым антигенам в крови здоровых детей и детей с атопической экземой не отличаются, а позднее они сохраняются только у детей с аллергическими заболеваниями.

При исследовании гуморального иммунного ответа на антигены домашней пыли в группе 52 детей с астмой было установлено, что специфические антитела у них в основном представлены IgE, IgG1 и IgG2. Кроме того, выявлена хорошая корреляция интенсивности аллергических реакций и концентрации аллергенспецифических антител в крови больных детей [81].

Определение антител к антигенам пыльцы берез было проведено в группе, состоящей из 14 пар детей от одних и тех же родителей [82]. Каждая пара включала в себя больного аллергией ребенка и его брата (сестру) без признаков атопического заболевания. Дополнительно было обследовано 8 здоровых детей. У

большинства детей с аллергией (13 из 14) были обнаружены аллергенспецифические IgE, IgG1 и IgG4. Среди 22 здоровых детей только у одного наблюдался детектируемый уровень специфических антител, относящихся к IgG1.

При многих аллергических заболеваниях антитела, специфические к аллергенам, представлены у больных IgE, IgG1 и IgG4. Причём, у пациентов с atopической экземой и дерматитами наблюдалась также сверхнормативная концентрация общих IgG4, что, по-видимому, обусловлено продолжительной антигенной стимуляцией иммунной системы больных.

Недавно опубликованы результаты исследований, свидетельствующие о том, что в организме человека имеется общий механизм инициации синтеза IgE и IgG4 [83]. У atopических больных В-лимфоциты могут избирательно продуцировать аллергенспецифические антитела, относящиеся либо к IgE, либо к IgG4. При этом аллергенспецифические IgG4 могут препятствовать эффективному связыванию IgE с аллергеном. Таким образом, соотношение между специфическими IgE и IgG4 в крови аллергического больного, вероятно, значительно влияет на тяжесть протекания заболевания.

Десенсибилизирующая иммунотерапия обычно первоначально приводит к появлению в крови аллергических больных специфических IgG1, а затем IgG4, которые начинают доминировать через 1–2 года. На примере терапии паразитарных заболеваний, сопровождающихся аллергическими реакциями, опосредованными IgE, показано, что курс лечения был эффективен и приводил к выраженному положительному эффекту, когда он сопровождался повышением у больного концентрации аллергенспецифических иммуноглобулинов подкласса G4. При длительной специфической иммунотерапии детей с atopической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом у них происходил сдвиг к преимущественной продукции IgG1 и IgG4, что коррелировало с позитивным эффектом лечения [84, 85]. Если большая часть аллергенспецифических антител у больных не относится к IgG4, то у таких больных, как правило, atopические заболевания протекают в более тяжёлой форме. То есть специфические иммуноглобулины подкласса G4 обладают протективным действием. Поэтому оценка эффективности иммунотерапии путем определения аллергенспецифических IgG4 в ряде случаев может быть вполне оправдана. Если курс лечения не приводит к образованию

у пациента иммуноглобулинов подкласса G4, то, вероятнее всего, положительный эффект иммунотерапии у него наблюдаться не будет. Повышение же уровня аллергенспецифических IgG4 в 10–100 раз позволяет косвенно оценить проведённую иммунотерапию как успешную.

#### **4.4. Аутоиммунные заболевания**

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями уровни общих иммуноглобулинов различных подклассов в большинстве случаев не отличаются от таковых у здоровых людей, специфические же аутоантитела у них чаще всего представлены IgG1 и IgG3 [86–88]. Однако у больных активной формой системной красной волчанки (СКВ) концентрация IgG всех подклассов была более высокая, чем у здоровых пациентов. Отмечено, что уровень общих иммуноглобулинов подкласса G1 был значительно повышен у больных с повреждением почек, а IgG3 — с низкой активностью комплемента [89].

Сообщалось также, что у пациентов, страдающих болезнями соединительных тканей, наблюдалось отличающееся от нормы соотношение уровней иммуноглобулинов подклассов G1:G2 [90]. Такое селективное увеличение продукции IgG1 может сопровождать синдром Шегрена [91].

При анализе 247 сывороток крови пациентов с аутоиммунными заболеваниями было показано, что обнаруженные у них аутоантитела к нейтрофильному цитоплазмемному антигену (ANCA) преимущественно относились к IgG1 и IgG4 [92].

У больных активной формой СКВ аутоантитела, специфичные к элементам хроматина нуклеосом, были представлены преимущественно иммуноглобулинами подкласса G3, тогда как у пациентов с другими заболеваниями соединительных тканей, они практически отсутствовали [93]. Авторами было предложено использовать этот серологический маркер для дифференциальной диагностики СКВ, особенно в случаях, сопровождающихся волчаночными нефритами.

Показано, что у больных ревматоидными артритом аутоантитела к нативному коллагену II типа являются комплементфиксирующими и принадлежат к IgG1 (55%) и IgG3 (47%). В то же время, у больных СКВ 69% аутоантител аналогичной специфичности представлены к плохо связывающимся с комплементом иммуноглобулинами подкласса G4 [94].

Известно, что ревматоидный фактор (РФ) представляет собой антитела к Fc-фрагменту иммуноглобулинов. Связывание ревматоидного фактора с IgG3 человека наблюдается весьма редко. Исследования, проведенные в группе больных ревматоидными артритами, показали, что активность взаимодействия с РФ их сывороточных иммуноглобулинов падала в ряду: IgG1 > IgG2 > IgG4 [88, 95].

## 5. Дефицит подклассов IgG

Нормальный уровень иммуноглобулинов у пациента с протекающим инфекционным заболеванием позволяет предположить наличие дефектов в его иммунной системе. С другой стороны, снижение у обследуемого человека уровня общих IgG и отсутствие у него каких-либо симптомов достаточно часто может свидетельствовать о наличии нарушений в регуляции синтеза антител или иммунодефиците [96].

Полный дефицит IgG одного или более подклассов может быть вызван делецией в 14 хромосоме, которая приводит к изменениям в строении тяжелых аминокислотных цепей иммуноглобулина. Такой первичный иммунодефицит может быть причиной рецидивирующих вирусных, бактериальных, протозойных или грибковых инфекций различной степени тяжести. Вместе с тем, полное отсутствие или значительное снижение IgG одного из подклассов регистрируется иногда и у здоровых людей, однако у них оно обычно адекватно компенсировано более интенсивным биосинтезом антител других подклассов.

Причиной частичного дефицита IgG одного или нескольких подклассов могут быть нарушения в системе регуляции гуморального иммунного ответа у обследуемого человека (например, снижение уровня продукции цитокинов). Следует, однако, отметить, что в разных популяционных группах один и тот же фактор может вызвать дефицит IgG различных подклассов.

Поскольку дефицит IgG одного из подклассов может сопровождаться увеличением концентрации иммуноглобулинов другого или других подклассов, уровень общих IgG у обследуемого пациента может быть в пределах нормы или незначительно ниже, чем у здоровых людей [97]. Диагностировать состояние иммунодефицита в этих случаях можно, только используя количественное определение индивидуальных подклассов IgG.

Снижение уровня IgG одного из подклассов у обследуемых лиц может быть следствием нарушения у них синтеза антител определенной специфичности. У детей, например, наиболее часто наблюдается слабый гуморальный ответ на полисахаридные антигены, такие как полисахариды поверхности оболочек пневмококков, менингококков и *Haemophilus influenzae* типа В. Антитела, продуцируемые у людей к таким антигенам, как правило, относятся к IgG2 [98–100]. Поэтому пациенты с пониженным уровнем синтеза IgG2 имеют ослабленную иммунную защиту против инфекций, вызываемых возбудителями этого типа.

Нередко относительный дефицит антител ассоциирован с часто повторяющимися инфекциями. Сниженный уровень или полный дефицит иммуноглобулинов одного из подклассов может иметь следующие причины:

- IgG1-дефицит может быть обусловлен гипогаммаглобулинемией (пониженным уровнем общих IgG), поскольку продукция антител этого подкласса иммунной системой человека более интенсивна, чем синтез IgG других подклассов. Дефицит IgG1 может быть также ассоциирован с хроническими или рецидивирующими инфекциями нижних отделов дыхательных путей и нередко сопровождается дефицитом IgG других подклассов (чаще всего IgG3) [101]. При синдроме хронической усталости уровень IgG1 у больных снижен, а концентрация иммуноглобулинов других подклассов в норме [102].
- IgG2-дефицит чаще всего наблюдается у детей. Селективный дефицит IgG2 часто ассоциирован с синдромом Луи-Барра, системной красной волчанкой, инфекциями, вызываемыми инкапсулированными микроорганизмами (см. выше), а также после иммунизации полисахаридными антигенами [103, 104]. Дефицит IgG2 (и/или IgG4) может быть также связан с рецидивирующей инфекцией верхних отделов респираторного тракта, при этом у больного могут быть синуситы, отиты и т.д. [105]. Пониженный уровень IgG2 нередко сопровождается дефицитом IgG4 и IgA.
- IgG3-дефицит (нередко сопровождаемый дефицитом IgG1) ассоциирован с рецидивирующими инфекциями, ведущими к хроническим заболеваниям лёгких. При синдроме Вискота-Алдриха пониженный уровень IgG3 сопровождается дефицитом IgG4 [105].

- IgG4-дефицит относится к трудно выявляемым, так как обычно концентрация иммуноглобулинов этого подкласса у человека (а особенно, у детей) ниже, чем IgG других подклассов. Хотя в ряде исследований показано, что дефицит IgG4 у многих пациентов связан с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта, значение этих данных трудно однозначно интерпретировать, поскольку низкая концентрация иммуноглобулинов данного подкласса наблюдается достаточно часто и у здоровых лиц [106].

## 6. Показания для определения подклассов IgG

Определение спектра подклассов IgG в специфических антигенах к возбудителям инфекционных и паразитарных заболеваний, как показано выше в разделе 4, нередко приводит к повышению чувствительности серодиагностики, даёт более точную информацию о стадии заболевания, позволяет прогнозировать его развитие, а также оценить эффективность проведённой терапии.

Основными клиническими показателями для количественного определения подклассов IgG являются снижение у обследуемого пациента уровня общих антител ниже нормативных значений, протекание частых пролонгированных или тяжелых инфекционных заболеваний, причина которых не может быть объяснена данными клиники и обычных лабораторных исследований. Обнаружение у обследуемого лица пониженного уровня общих IgG одного или более подклассов может не привести к постановке окончательного диагноза. Однако такой результат является индикатором каких-то нарушений в иммунной системе, что помогает специалисту осуществить выбор наиболее рационального подхода к проведению дальнейшего обследования больного.

## 7. Методы определения подклассов IgG

Традиционным методом количественного определения подклассов IgG, и в настоящее время достаточно широко используемым в клинико-диагностических лабораториях, является радикальная иммунодиффузия (РИД), разработанная Манчини. Достоинства РИД — простота постановки анализа и минимум необходимого оборудования. Основные недостатки этого метода — продолжительность анализа, достигающая 48–64 часов, а также

значительные затруднения, возникающие при необходимости одновременного анализа большого количества образцов.

В последнее время во многих хорошо оснащенных клинико-диагностических лабораториях для проведения количественного определения различных сывороточных белков, в том числе и подклассов IgG, достаточно широко стали применять автоматические анализаторы, в которых используется иммунонефелометрия или иммунотурбодиметрия. В основе этих методов применение моноспецифичных сывороток или высокоочищенных антител, образующих при взаимодействии с IgG анализируемых подклассов иммунопреципитаты. Мутность раствора при этом возрастает, что при нефелометрии регистрируется по увеличению рассеяния луча света в кювете, а при турбодиметрии — по уменьшению светового потока, прошедшего через кювету. Основное достоинство этих методов — относительно небольшое время анализа. Применение автоматических приборов позволяет исключить субъективную оценку результатов определения и проводить анализ большого количества проб. Однако для анализа подклассов IgG этими методами могут применяться только преципитирующие антитела, которые обычно выделяют только из поликлональных антисывороток. Широко используемые в последнее время в иммуноанализе моноклональные антитела, как правило, не способны образовывать иммунопреципитаты. Кроме того, стоимость определения подклассов IgG методами иммунонефелометрии или иммунотурбодиметрии остаётся пока весьма высокой.

Определение подклассов IgG с помощью радиоиммунного анализа (РИА), основанного на использовании антител, меченных радиоактивными изотопами, требует соблюдения особых мер предосторожности, может проводиться только обученным персоналом в специально оборудованных помещениях. Поэтому РИА в настоящее время имеет весьма ограниченный масштаб применения. В большинстве лабораторий РИА сейчас вытеснен методом иммуноферментного анализа (ИФА), в котором в качестве метки антител используются ферменты (чаще всего пероксидаза хрена или щелочная фосфатаза). Оборудование для проведения ИФА в настоящее время имеется в большинстве диагностических лабораторий, метод прост в исполнении, а анализ, обычно занимающий 1,5–2,5 часа, имеет относительно низкую стоимость.

В наиболее распространённом твердофазном варианте ИФА проводится в лунках планшет для иммуноанализа, на поверхность

которых иммобилизованы антитела, специфичные к определённому подклассу IgG. При инкубации в лунках анализируемых образцов они селективно связывают иммуноглобулины данного подкласса. Несвязавшийся материал из лунок удаляют, а затем в них добавляют конъюгат антител к подклассу IgG с пероксидазой хрена (конъюгат и иммобилизованные на поверхности лунок антитела специфичны к разным участкам молекулы подкласса IgG). Образовавшийся на поверхности лунок специфический тройной комплекс «антитела–подкласс IgG–конъюгат» после отмычки от избытка конъюгата выявляют с помощью ферментативной реакции пероксидазы с перекисью водорода в присутствии хромогена (орто-фенилендиамина или тетраметилбензидина). В результате реакции раствор в лунке приобретает окраску, интенсивность которой пропорциональна концентрации в анализируемом образце иммуноглобулинов выявляемого подкласса.

В ЗАО «Вектор-Бест» завершена разработка и в настоящее время организовано промышленное производство набора реагентов «Подклассы IgG–ИФА–Бест» (кат. № А-8672) для количественного определения подклассов IgG в сыворотке крови и других биологических жидкостях человека методом ИФА.

В состав набора входят два стрипированных планшета для иммуноанализа, по 6 стрипов для определения IgG каждого из четырех подклассов, и сыворотка-калибратор, аттестованная по стандартному образцу сыворотки крови человека фирмы «ICN», США (кат. № 59391). Набор рассчитан на проведение в дублях анализа 16 исследуемых и 8 калибровочных проб для определения IgG каждого из четырех подклассов. В качестве хромогена используется тетраметилбензидин. Продолжительность анализа — 1,5 часа.

Набор реагентов «Подклассы IgG–ИФА–Бест» дополнил перечень диагностических средств, выпускаемых ЗАО «Вектор-Бест» для контроля гуморального статуса человека. В настоящее время, используя данные наборы, можно проводить количественное иммуноферментное определение общих иммуноглобулинов классов А, G, М, Е; секреторного иммуноглобулина А и подклассов IgG. Кроме того, дополнительно выпускается набор калибраторов иммуноглобулина Е, включающий 6 стандартных образцов с концентрацией IgE от 0 до 800 МЕ/мл.

## Литература

1. Spiegelberg H.L. // *Adv. Immunol.* 1974. V. 19. P. 259–294.
2. Сыкулев Ю.К., Еронина Т.В. // *Усп. Современ. Биол.* 1990. Т. 110. Вып. 2(5). С. 204–218.
3. Schur P.H. // *Ann. Allergy* 1987. V. 58. № 2. P. 89–96.
4. Furukawa K., Kobata A. // *Mol. Immunol.* 1991. V. 28. № 12. P. 1333–1440.
5. Ellison J., Hood L. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1982. V. 79. P. 1984–1988.
6. Coleman P.M. et al. // *J. Mol. Biol.* 1976. V. 100. P. 257–282.
7. Michaelson T.E., Frangione B., Franklin E.C. // *J. Biol. Chem.* 1977. V. 252. P. 883–889.
8. Michaelsen T.E. et al. // *Mol. Immunol.* 1993. V. 30. № 1. P. 35–45.
9. Saluk P.H., Clem L.W. // *J. Immunol.* 1971. V. 107. № 1. P. 298–301.
10. Poljak R.J. // *Adv. Immunol.* 1977. V. 21. P. 1–33.
11. Jefferis R. et al. // *Nature.* 1968. V. 219. № 154. P. 646–649.
12. Gergely J. et al. // *Immunochemistry.* 1972. V. 9. № 5. P. 589–592.
13. Turner M.W. et al. // *Clin. Exp. Immunol.* 1970. V. 7. № 5. P. 603–625.
14. Van de Winkel J.G., Anderson C.L. // *J. Leucocyte Biol.* 1991. V. 49. № 5. P. 511–524.
15. Van Loghem E. // *Monographs Allergy.* 1986. V. 19. P. 40–51.
16. Структура и функции антител./ Под ред. А. Глинна и М. Стьюарда. М: «Мир», 1983, с. 56.
17. Kurlander R.J., Batker J. // *J. Clin. Invest.* 1982. V. 69. P. 1–8.
18. Bredius R.G., Derkx B.H., Fijen C.A. // *J. Infect. Dis.* 1994. V. 170. № 4. P. 848–853.
19. Fijen C.A., Bredius R.G., Kulper E.J. // *Ann. Int. Med.* 1993. V. 119. P. 636.
20. Weinberg G.A., Granoff D.M. et al. // *J. Immunol.* 1986. V. 136. № 11. P. 4232–4236.
21. Bjornson A.B., Lobel J.S. // *J. Clin. Invest.* 1987. V. 79. № 2. P. 388–398.
22. Kuijpers T.W., Weening R.S., Out T.A. // *Allergol. Immunopathol (Madr).* 1992. V. 20. № 1. P. 28–34.
23. Nieuwenhuys E.J., Out T.A. // *Coll. Protides of the Biological fluids.* 1989. V. 36. P. 71–79.

24. Lee S.I., Heiner D.C., Wara D. // *Monogr. Allergy*. 1986. V. 19. P. 108–121.
25. French M. // *Monogr. Allergy*. 1986. V. 19. P. 100–107.
26. French M., Harrison G. // *Clin. Exp. Immunology*. 1984. V. 56. № 2. P. 473–475.
27. Vlug A., Nieuwenhuys E.J., Van Eyk R.V.W. et al. // *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 1994. V. 52. № 7–8. P. 561–567.
28. Hammarstrom L., Smith C. // *Monogr. Allergy*. 1986. V. 19. P. 122–123.
29. Soderstrom T., Enskog A., Samuelson B.E. et al. // *J. Immunol.* 1985. V. 134. № 1. P. 1–3.
30. Burton D.R., Woof J.M. // *Adv. Immunol.* 1992. V. 51. P. 1–84.
31. Ferrante A., Beard L.J., Feldman R.G. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1990. V. 9(Suppl. 8). P. 16–24.
32. Aalberse R.C., Van der Gaag R., Van Leeuwen J. // *J. Immunol.* 1983. V. 130. № 2. P. 722–726.
33. Morell A., Doran J.E., Skvaril F. // *Eur. J. Immunol.* 1990. V. 20. № 7. P. 1513–1517.
34. Jefferis F., Kumararatne D.S. // *Clin. Exp. Immunol.* 1990. V. 81. № 3. P. 357–367.
35. Wu X., Jackson S. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2000. V. 16. № 14. P. 1423–1431.
36. Raux M., Finkielsztejn L., Salmon-Ceron D. et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2000. V. 16. № 6. P. 583–594.
37. Lal R.B., Heiba I.M., Dhawan R.R. et al. // *Clin. Immunopathol.* 1991. V. 58. № 2. P. 167–177.
38. Kollmann T.R., Rubinsyein A., Lyman W.D. et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1991. V. 7. № 10. P. 847–854.
39. Mergener K., Enzensberger W., Rubsamen-Waigmann H. et al. // *Infection*. 1987. V. 15. № 5. P. 317–322.
40. Klasse P.J., Berntorp E., Hansson B.G. // *AIDS*. 1988. V. 2. № 4. P. 311–313.
41. Broliden P.A., Morfeldt–Mansson L., Rosen J. et al. // *Clin. Exp. Immunol.* 1989. V. 76. № 2. P. 216–221.
42. Scharf O., Golding H., King L.R. et al. // *J. Virol.* 2001. V. 75. № 14. P. 6558–6565.
43. Gregorek H., Madalinski K., Woynarowski M. et al. // *J. Infect. Dis.* 2000. V. 181. № 6. P. 2059–2062.
44. Gregorek H., Madalinski K., Woynarowski M. et al. // *Vaccine*. 2000. V. 18. № 13. P. 1210–1217.
45. Borzi R.M., Dal Monte P., Honorati M.C. et al. // *J. Immunol. Meth.* 1992. V. 146. № 1. P. 17–23.
46. Honorati M.C., Borzi R.M., Dolzani P. et al. // *Int. J. Clin. Lab. Res.* 1997. V. 27. № 3. P. 202–206.
47. Yang C.C., Lin C.C., Wang L. et al. // *J. Immunoassay*. 2001. V. 22. № 1. P. 33–45.
48. Akbar S.M., Onji M., Ohta Y. // *Gastroenterol. Jpn.* 1992. V. 27. № 4. P. 514–520.
49. Musset L., Ghillani P., Lunel F. et al. // *Immunol. Lett.* 1997. V. 55. № 1. P. 41–45.
50. Taura Y., Fujiyama S., Kawano S. et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1995. V. 10. № 3. P. 270–276.
51. Wakiguchi H., Hisakawa H., Hosokawa T. et al. // *Pediatr. Int.* 2000. V. 42. № 1. P. 21–25.
52. Powers D.C. // *J. Med. Virol.* 1994. V. 43. № 1. P. 57–61.
53. Thakare J.P., Gore M.M., Risbud A.R. et al. // *Indian J. Med. Res.* 1991. V. 93. P. 271–276.
54. Hussain R., Dawood G., Abrar N. et al. // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1995. V. 2. № 6. P. 726–732.
55. Sousa A.O., Henry S., Maroja F.M. et al. // *Clin. Exp. Immunol.* 1998. V. 111. № 1. P. 48–55.
56. Hussain R., Shiratsuchi H., Ellner J.J., Wallis R.S. // *Clin. Exp. Immunol.* 2000. V. 119. № 3. P. 449–455.
57. Anttila T., Leinonen M., Surcel H.M. et al. // *Scand. J. Infect. Dis.* 1998. V. 30. № 4. P. 381–386.
58. Losy J., Wender M. // *Neurol. Neurochir. Pol.* 1997. V. 31. № 1. P. 19–25.
59. Baughn R.E., Jorizzo J.L., Adams C.B. et al. // *J. Clin. Immunol.* 1988. V. 8. № 2. P. 128–139.
60. Loizou S., Cofiner C., Weetman A.P., Walport M.J. // *Clin. Exp. Immunol.* 1992. V. 90. № 3. P. 434–439.
61. Widhe M., Ekerfelt C., Forsberg P. et al. // *Scand. J. Immunol.* 1998. V. 47. № 6. P. 575–581.
62. Olsson I., Hammarstrom L., Smith C.I. et al. // *Clin. Exp. Immunol.* 1987. V. 69. № 3. P. 618–623.
63. Panelius J., Seppala I., Granlund H. et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1999. V. 18. № 9. P. 621–629.

64. Andersen LP, Gaarslev K. // *APMIS*. 1992. V. 100. № 8. P. 747–751.
65. Bontkes H.J., Veenendaal R.A., Pena A.S. et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* 1992. V. 27. № 2. P. 129–133.
66. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. // *Иммунология*. М., Мир. 2000, 337 с.
67. Mitchell H.M., Mascord K., Hazell S.L., Daskalopoulos G. // *Scand. J. Gastroenterol.* 2001. V. 36. № 2. P. 149–155.
68. Ferreira M.U., Kimura E.A., Katzin A.M. et al. // *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1998. V. 92. № 3. P. 245–256.
69. Taylor R.R., Allen S.J., Greenwood B.M., Riley E.M. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998. V. 58. № 4. P. 406–413.
70. Singh M., Wee J., Hian Y.E. et al. // *South. Asian J. Trop. Med. Public Health.* 1991. V. 22. Suppl. P. 120–123.
71. Ee T.Y., Singh M., Yap E.H. // *South. Asian J. Trop. Med. Public Health.* 1989. V. 20. № 1. P. 71–79.
72. Huskinson J., Stepick-Biek P.N., Araujo F.G. et al. // *J. Clin. Microbiol.* 1989. V. 27. № 9. P. 2031–2038.
73. Aceti A., Pennica A., Teggi A. et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1993. V. 102. № 4. P. 347–351.
74. Sterla S., Sato H., Nieto A. // *Parasite Immunol.* 1999. V. 21. № 1. P. 27–34.
75. Guerri M.L., Davila M., Rodriguez M. et al. // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2000. V. 18. № 6. P. 262–266.
76. Grimm F., Maly F.E., Lu J., Llano R. // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1998. V. 5. № 5. P. 613–616.
77. Chatterjee B.P., Santra A., Karmakar P.R., Mazumder D.N. // *Trop. Med. Int. Health.* 1996. V. 1. № 5. P. 633–639.
78. Obwaller A., Jensen-Jarolim E., Auer H. et al. // *Parasite Immunol.* 1998. V. 20. № 7. P. 311–317.
79. Yen C.M., Chen E.R., Hou M.F., Chang J.H. // *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1992. V. 86. № 3. P. 263–269.
80. Duchon K., Einarsson R., Grodzinsky E. et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997. V. 78. № 4. P. 363–368.
81. Tang R.B., Tsai L.C., Chao P.L., Hung M.W. // *Chung Hua I., Hsueh. Tsa Chih (Taipei)* 2000. V. 63. № 6. P. 440–446.
82. Harfast B., Van Hage-Hamsten M., Lilja G. // *Pediatr. Allergy Immunol.* 1998. V. 9. № 4. P. 208–214.
83. Snow R.E., Chapman C.J., Holgate S.T., Stevenson F.K. // *Eur. J. Immunol.* 1998. V. 28. № 10. P. 3354–3361.
84. Trofimowicz A., Stasiak-Barmuta A., Tobolczyk J., Botulinska E. // *Pol. Merkurusz. Lek.* 1998. V. 5. № 30. P. 354–356.
85. Canos Molinos J., Munoz-Lopez F. // *Allergol. Immunopathol. (Madr)* 1997. V. 25. № 1. P. 10–17.
86. Yount W.J., Cohen P., Eisenberg R.A. // *Monogr. Allergy.* 1988. V. 23. P. 41–56.
87. Gharavi A.E., Harris E.N., Lockshin M.D. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* 1988. V. 47. № 4. P. 286–90.
88. Maran R., Dueymes M., Le Corre R. et al. // *Ann. Med. Interne (Paris).* 1997. V. 148. № 1. P. 29–38.
89. Tsujimura M., Tokano Y., Takasaki Y., Hashimoto H. // *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 1997. V. 20. № 1. P. 8–13
90. Kay R.A., Wood K.J., Bernstein R.M. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* 1988. V. 47. № 7. P. 536–541.
91. Eriksson P., Almroth G., Denegerg T. et al. // *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1994. V. 70. № 1. P. 60–65.
92. Segelmark M., Wieslander J. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1993. V. 336. P. 71–75.
93. Amoura Z., Koutouzov S., Chabre H. et al. // *Arthritis Rheum.* 2000. V. 43. № 1. P. 76–84.
94. Cook A.D., Mackay I.R., Cicuttini F.M., Rowley M.J. // *J. Rheumatol.* 1997. V. 24. № 11. P. 2090–2096.
95. Miyata M., Sato Y., Kasukawa R. // *J. Rheumatol.* 1999. V. 26. № 7. P. 1436–1438.
96. Morell A. // *Ann. Biol. Clin. (Paris).* 1994. V. 52. № 1. P. 49–52.
97. Aucouturier P., Mariault M., Lacombeand C. et al. // *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1992. V. 63. № 3. P. 289–291.
98. Scott M.G., Shackelford P.G., Briles D.E. et al. // *Diagn. Clin. Immunol.* 1988. V. 5. № 5. P. 241–248.
99. Lucas A.H., Granoff D.M. // *J. Immunol.* 1995. V. 154. № 8. P. 4195–4202.
100. Hammarstrom L., Insel R.A., Persson M.A., Smith C.I. // *Monogr. Allergy.* 1988. V. 23. P. 18–26.
101. Skvaril F., Scherz R. // *Monogr. Allergy.* 1986. V. 20. P. 164–170.
102. Read R., Spickett G., Harvey J., Edwards A.J., Larson H.E. // *Lancet.* 1988. V. 30. № 1(8579). P. 241–242.
103. Siber G.R., Schur P.H., Alsenberg A.C. et al. // *New Engl. J. Med.* 1980. V. 303. № 4. P. 178–182.

104. Urnetsu D.T., Ambrosino D.M., Quinti I. et al. // *New Eng. J. Med.* 1985. V. 313. № 20. P. 1247–1251.
105. Herrod H.H. // *Ann. Allergy.* 1993. V. 70. № 1. P. 3–8.
106. Moss R.B., Carmack M.A., Esrig S. // *J. Pediatr.* 1992. V. 120. № 1. P. 16–21.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b>	<b>3</b>
<b>1. Строение и свойства подклассов IgG</b>	<b>4</b>
<b>2. Функциональная активность подклассов IgG</b>	<b>6</b>
2.1. <i>Влияние подклассов IgG на активацию комплемента</i>	7
2.2. <i>Опсонизация и индукция фагоцитоза</i>	8
<b>3. Подклассы IgG у детей и взрослых</b>	<b>10</b>
<b>4. Подклассы IgG при различных заболеваниях человека</b>	<b>11</b>
4.1. <i>Инфекционные заболевания</i>	11
4.1.1. <i>Вирусные заболевания</i>	13
4.1.2. <i>Бактериальные заболевания</i>	16
4.2. <i>Паразитарные заболевания</i>	18
4.3. <i>Аллергические заболевания</i>	21
4.4. <i>Аутоиммунные заболевания</i>	23
<b>5. Дефицит подклассов IgG</b>	<b>24</b>
<b>6. Показания для определения подклассов IgG</b>	<b>26</b>
<b>7. Методы определения подклассов IgG</b>	<b>26</b>
<b>Литература</b>	<b>29</b>

