

## ДИСБАЛАНС СУБКЛАСІВ IgG У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З РІЗНИМ ТИПОМ ВАКЦИНАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ НА КПК

Смілянська М.В.

Державна установа «Інститут мікробіології та  
імунології ім. І.І.Мечникова Національної академії  
медичних наук України»

Єдиним способом захисту дітей від вірусів кору, краснухи та паротиту (КПК) залишається вакцинація. Однак серед вакцинованих осіб завжди зустрічаються люди, які слабо реагують на вакцинні препарати аж до повної нечутливості через їх індивідуальні генетичні або фенотипічні особливості. Це не завжди дозволяє досягти повноцінного протективного ефекту вакцинації.

Комплексне вивчення гуморальних факторів імунітету, таких як сумарні IgG, їх субкласи, вірусспецифічні антитіла, може дозволити прогнозувати характер формування специфічної

імунної відповіді на вакцину, що важливо при виборі тактики вакцинації дітей дошкільного віку.

Виділяють 4 субкласи IgG, які позначають арабськими цифрами в порядку зменшення їх вмісту в сироватці крові: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 (рис.1). Субкласи різняться структурою константних ділянок, специфічністю до антигенів та функціональною активністю. Клінічна картина дефіциту різних субкласів IgG дещо відрізняється відповідно до їх функціонального призначення. Якщо говорити про послідовність синтезу різних субкласів IgG під час імунної відповіді, то, згідно з останньою моделлю, запропонованою Collins A.M., Jackson K.J.L., при надходженні антигену спочатку виробляються низькоафінні IgE та IgG3, що є складовими негайної імунної відповіді, потім – високоафінні IgG1 та IgG2, що забезпечують кліренс середовищ від антигену, і зрештою – IgG4, що нарощують специфічність відповіді і реалізують блокувальний ефект щодо прозапальної активності інших імуноглобулінів [1].

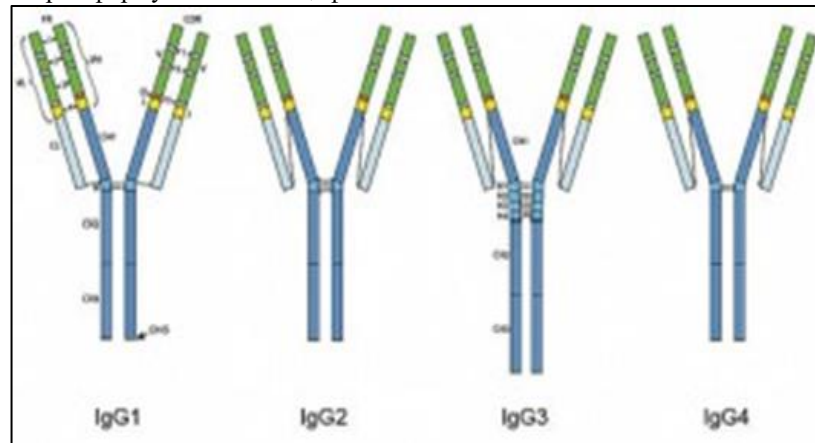


Рис.1. Підкласи сироваткових IgG, структура [2]

Зниження рівня окремих субкласів буває причиною рецидивуючих інфекцій. При цьому дефіцит іноді важко виявити, так як загальний показник IgG може перебувати в межах референтних значень. Дефіцит або гіперпродукція сумарного IgG можуть бути ізольованими або поєднуватися зі зміною рівня інших класів імуноглобулінів. Наприклад, недостатній рівень IgG2 і IgG4 нерідко супроводжує дефіцит IgA. Надлишкова продукція імуноглобуліну G може бути пов'язана з гіперстимуляцією всіх клонів плазматичних клітин або окремого клону IgG продукуючих В-клітин. Це, в свою чергу, може бути пов'язано з активним інфекційним процесом або деякими видами імунопроліферативних захворювань (наприклад, мієломною хворобою) [2].

Nahn-Zoric M. зі співавт. показали, що пацієнти з дефіцитом IgG3 не формують протективної гуморальної імунної відповіді після імунізації кон'югованою вакциною, що містить капсулярний антиген *H. influenzae* типу *b* і правцевий токсин [3].

**Мета роботи:** визначити підкласи IgG (1, 2, 3, 4), їх співвідношення та взаємозв'язок з типом

вакцинальної імунної відповіді на вакцину КПК у дітей дошкільного віку.

### Матеріали та методи.

Антитіла класу IgG до вірусу кору визначали з використанням імуноферментної тест-системи виробництва IBL international GMBH - Meales virus IgG ELISA (Німеччина). Концентрацію антитіл розраховували в міліміжнародних одиницях на мл (mIU / mL). Пороговою концентрацією вважали 200 mIU / mL. Виявлення антитіл в концентрації 200-300 mIU / mL розглядали як свідчення умовної захищеності, виявлення антитіл у концентрації більше 300 mIU / mL – як свідчення захищеності від кору. Антитіла класу IgG до вірусу краснухи визначали з використанням імуноферментної тест-системи «Rubella IgG- ІФА» виробництва Xema Co.Ltd. (Київ, Україна). Концентрацію антитіл розраховували в міжнародних одиницях на мл (МЕ/мл). Пороговою концентрацією вважали 15 МЕ/мл. Виявлення антитіл в концентрації 15-25 МЕ/мл розглядали як свідчення умовної захищеності, виявлення антитіл у концентрації 25-73,5 МЕ/мл – як свідчення захищеності від краснухи (проективний рівень

антитіл). Антитіла класу IgG до вірусу паротиту визначали з використанням імуноферментної тест-системи виробництва R-Biopharm AC (Germany) - RADASCREEN® Mumps Virus IgG (K5521). Концентрацію антитіл розраховували в міжнародних одиницях на мл (IU /mL). Пороговою концентрацією вважали 14,0 IU/mL. Виявлення антитіл в концентрації 14,0-24,0 IU/mL розглядали як свідчення умовної захищеності, виявлення антитіл у концентрації більше 24,0 IU/mL – як свідчення захищеності від паротиту.

Визначення антигенів родини Herpesviridae проводили імунофлуоресцентним методом з використанням специфічних моноклональних мишачих антитіл фірми Santa Cruz Biotechnology, Inc. (USA), постачальником яких було ТОВ "Био Тест Мед" (Україна, Київ).

Концентрацію загальних сироваткових імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA визначали методом радіальної імунодифузії за Манчині. Для визначення вмісту в сироватці крові підкласів IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) застосовували ІФА з використанням тест-систем «Підкласи IgG» виробництва ЗАТ «Вектор Бест». Для 6-7-річної дитини встановлено такі референтні значення: IgG1=2,80–11,20 г/л, IgG2=0,30–6,30 г/л, IgG3=0,40–2,50 г/л, IgG4=0,11–6,20 г/л [4].

При вивченні специфічного імунітету до компонентів вакцин КПК нами в попередніх

дослідженнях встановлено, що діти дошкільного віку (5-7 років) мають різні типи вакцинальної відповіді на різні антигени вакцини: ареактивну (ARI), середню або нормальну (MRI) та гіперреактивну (HRI). Із 143 дітей було відібрано 76 осіб та сформовано дві групи: ARI – 32 особи та HRI – 44 особи. Стан гуморального імунітету, а саме вміст сироваткових IgG та їх підкласів вивчали тільки у дітей з відсутністю специфічної відповіді або надзвичайно сильною вакцинальною відповіддю на один або декілька компонентів вакцини КПК і це склало 23% ARI, або 32 дитини та 31 % HRI, або 44 дитини відповідно. Контрольну групу склали 19 дітей відповідного віку без герпесвірусного навантаження та нормальною вакцинальною відповіддю на КПК. У дорослих європейців нормальні межі концентрацій IgG в крові становлять 7,0-16,0 г/л, а його підкласів: IgG1 - 4,9-11,4; IgG2 - 1,5-6,4; IgG3 - 0,2-1,1; IgG4 - 0,08-1,4 г/л [4]. Слід зазначити, що вміст імуноглобулінів різних підкласів в крові дітей наростає не однаково (Рис.2). Для виявлення дефіциту підкласів IgG у обстежуваних дітей рекомендується обов'язково співвідносити отримані значення з концентрацією антитіл в групі здорових дітей того ж віку (CG).

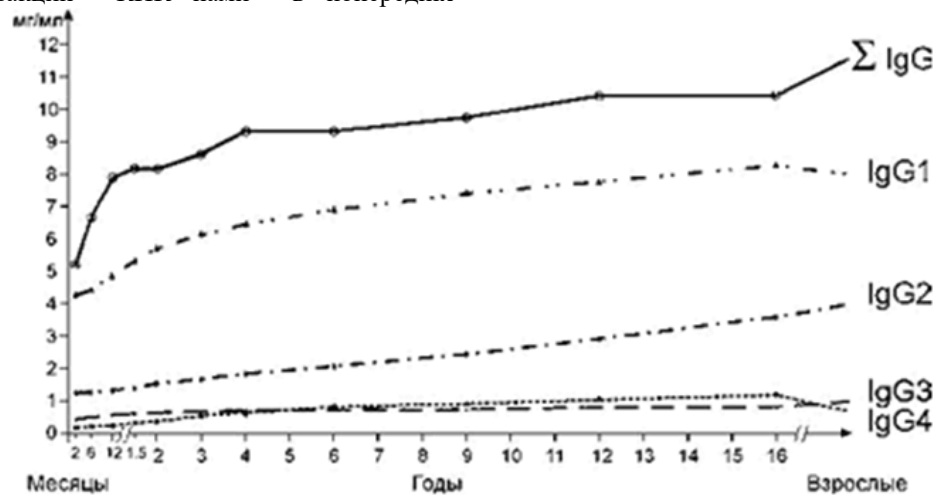


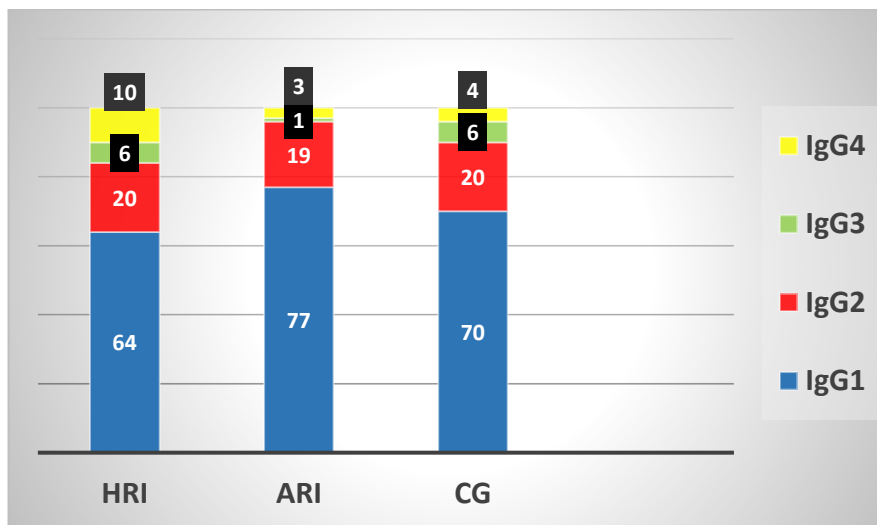
Рис.2. Динаміка вікових змін концентрації IgG і його підкласів [5]

У нормі в процентному співвідношенні імуноглобуліни розташовуються приблизно так: IgG1 (70%)> IgG2 (20%)> IgG3 (6%)> IgG4 (4%) [6]. У нашому дослідженні ми отримали в групах дітей з різним типом імунної відповіді такі співвідношення підкласів IgG: в групі дітей з ARI типом IgG1 (77%)> IgG2 (19%)> IgG3 (1%)> IgG4 (3%); в групі дітей з HRI типом IgG1 (64%)> IgG2 (20%)> IgG3 (6%)> IgG4 (10%). Як ми бачимо в групі дітей з ARI типом вакцинальної відповіді спостерігається збільшення відсотка IgG1(на 7 %), та значне зменшення відсотка IgG3 (на 5 %) (рис.3).

Гуморальна імунна відповідь може характеризуватися підвищеною або зниженою концентрацією в крові як різних класів, так і підкласів імуноглобулінів. Кількісне визначення підкласів IgG

(загальних, а головне, специфічних антитіл) може бути використано для більш ефективної діагностики багатьох станів, точного виявлення їх стадії, в тому числі і типу специфічної імунної відповіді на вакцинацію, прогнозу розвитку вакцинальних невдач, а також для контролю за адекватністю імунореабілітації. В цілому, вважають, що противірусні антитіла у людини в основному належать до IgG1 і IgG3. А саме дисбаланс цих підкласів IgG виявлено в групі дітей з високим герпесвірусним навантаженням. Опубліковані результати досліджень, які свідчать про те, що в організмі людини є загальний механізм ініціації синтезу IgE і IgG4 [7]. Також в попередніх наших дослідженнях виявлено в групі дітей, що мали надто високий рівень специфічних

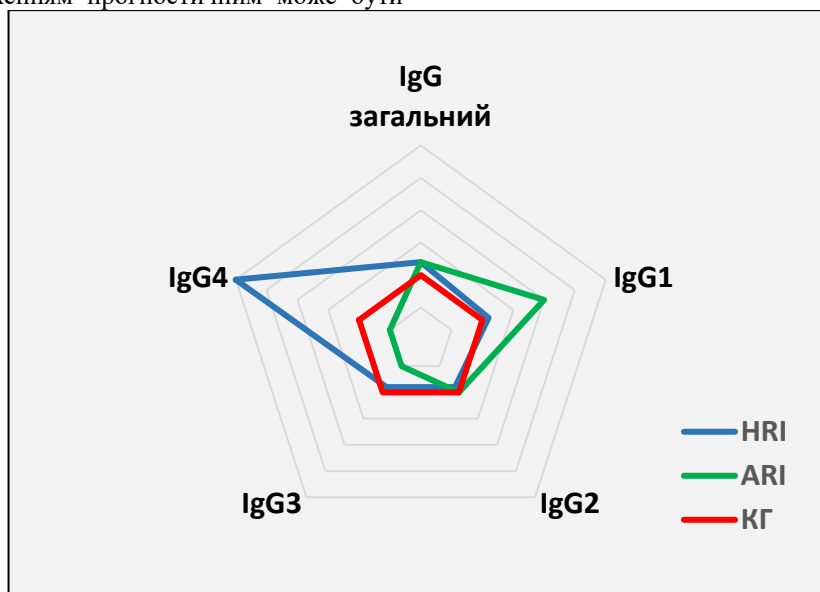
антитіл визначаються специфічні IgE до КПК вакцини [8].



**Рис.3** Питома вага підкласів IgG (у відсотках від загального IgG) у дітей з різним типом специфічної відповіді на вакцину КПК

Як наочно видно на рис.4 у групі дітей з HRI та наявністю в крові вірусів герпесу таких, як HHV6 та VEB, що показано попередніми нашими дослідженнями [9], значно підвищено рівень IgG4. Це може пояснювати як підвищення загального IgG у цих дітей, так і високі специфічні IgG до вакцинальних антигенів. В групі ж дітей з ARI типом та сильним вірусним навантаженням прогностичним може бути

співвідношення IgG1/IgG3 (зростання IgG1 та зниження IgG3). Зниження рівня IgG одного з підкласів у обстежуваних осіб, в нашому випадку це IgG3, може бути наслідком порушення у них синтезу антитіл певної специфічності, а саме до вакцинальних антигенів КПК [6].



**Рис.4** Дисбаланс підкласів IgG у дітей з різним типом специфічної відповіді на вакцину КПК

Слід, однак, відзначити, що в різних популяційних групах один і той же фактор може викликати дефіцит IgG різних підкласів [2]. Кількісне визначення сироваткових IgG паралельно з іншими класами імуноглобулінів є одним з обов'язкових аналізів при дослідженні імунного статусу людини. Визначення IgG і IgM, специфічних до збудників різних захворювань, повсюдно використовується в серодіагностиці багатьох інфекцій. Кількісний же аналіз підкласів IgG в клініко-діагностичних

лабораторіях проводиться поки ще досить не часто. А саме дисбаланс IgG одного або декількох підкласів можуть бути причиною часткового порушення в системі регуляції гуморальної імунної відповіді у дітей дошкільного віку (наприклад, зниження рівня продукції цитокінів).

Висновки:

1. Встановлено дисбаланс підкласів IgG у дітей дошкільного віку з різним типом специфічної відповіді на вакцину КПК. Так, в групі з

гіперреактивною відповіддю визначали значно підвищений рівень IgG4, а в групі ареактивних дітей – підвищений рівень IgG1 та зниження IgG3.

2. Дисбаланс підкласів IgG у дітей дошкільного віку може бути пов'язаний з герпесвірусним навантаженням та наявністю окремих представників сімейства Herpesvirus, що в сукупності веде до розвитку різного типу імунної відповіді на вакцину КПК.

3. Визначення сумарних IgG та їх підкласів, специфічних антитіл, може дозволити прогнозувати характер формування специфічної імунної відповіді на вакцину, що важливо при виборі тактики вакцинації дітей дошкільного віку.

### IMBALANCE OF IgG SUBCLASSES IN PRESCHOOL CHILDREN WITH A DIFFERENT TYPE OF VACCINE RESPONSE TO MMR

**Smilianska M. Introduction.** The only way to protect children against measles, mumps and rubella viruses (MMR) is vaccination. However, among vaccinated individuals there are always people who react poorly to vaccine preparations until they are completely insensitive due to their individual genetic or phenotypic characteristics. It is not always possible to achieve a full protective effect of vaccination. A comprehensive study of humoral immunity factors, such as total IgG, their subclasses, virus-specific antibodies, can predict the nature of the formation of a specific immune response to a vaccine, it is important when choosing a tactic for vaccination of preschool children. The aim of the work was to determine the subclasses of IgG (1, 2, 3, 4), their relationship and relationship with the type of vaccine immune response to the MMR vaccine in children of preschool age. **Material & methods.** The content of serum IgG and subclasses was studied in children 6–7 years old with no specific response or a very strong vaccine response to one or more components of the MMR vaccine and it was 23% ARI, or 32 children and 31% HRI, or 44 children, respectively. The control group consisted of 19 children of the appropriate age without herpes virus load and with a normal vaccination response to the MMR. Antibodies of the IgG class to the measles virus were determined using an enzyme immunoassay test system manufactured by IBL international GMBH - Measles virus IgG ELISA (Germany); rubella virus was determined using the enzyme immunoassay test system Rubella IgG-ELISA manufactured by Xema Co.Ltd. (Kiev, Ukraine); to the mumps virus was determined using an enzyme immunoassay test system manufactured by R-Biopharm AC (Germany) - RADASCREEN® Mumps Virus IgG (K5521). To determine the content in the serum of IgG subclasses (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), ELISA was used using the IgG subclasses test systems manufactured by Vector Best. The determination of the antigens of the Herpesviridae family was carried out by an immunofluorescence method using specific monoclonal mouse antibodies of Santa Cruz Biotechnology, Inc. (USA). **Results.** An imbalance of IgG subclasses in preschool children with a different type of specific response to the CCP vaccine has been

established. Thus, in the group with hyperreactive response, the level of IgG4 was significantly elevated, and in the group of reactive children, an increased level of IgG1 and a decrease in IgG3 were determined. The imbalance of IgG subclasses in preschool children can be associated with herpes viral load and the presence of individual members of the Herpesvirus family, which together leads to the development of a different type of immune response to the CCP vaccine. The determination of total IgG and subclasses, specific antibodies, can allow to predict the nature of the formation of a specific immune response to the vaccine, it is important when choosing the tactics of vaccination of children of preschool age. **Conclusion.** Quantitative determination of serum IgG in parallel with other classes of immunoglobulins is one of the mandatory tests in the study of the human immune status. Namely, an IgG imbalance of one or several subclasses can cause a partial imbalance in the system of regulation of the humoral immune response in children of preschool age (for example, a decrease in the level of cytokine production, or specific antibodies).

**Keywords:** gamma-globulins, immunoglobulins, imbalance, vaccination

### References:

1. Jackson K.J.L., Yan Wang, Collins A.M. Human immunoglobulin classes and subclasses show variability in VDJ gene mutation levels. *Journal of the Australian and New Zealand Society for Immunology*. V.92. I.8.. September 2014, -P. 729-733
2. Maltsev D.V. Deficit subclassic IgG: klinika, diagnostics, likuvannya. *Klinichna Immunologiya. Allergology Infectology*. No. 5–6 (84–85) 2015. P. 8-18
3. Hahn-Zoric M, Ulanova M, Friman V, Björkander J, Oxelius VA, Lucas A, Hanson LA. Antibody response to the Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy and infection-prone individuals with IgG3 subclass deficiency. *J Clin Immunol*. 2004 Sep;24(5). P.561-70.
4. Douglas C Heiner Significance of immunoglobulin G subclasses. *The American Journal of Medicine*. Volume 76. Issue 3. Part 1. P.1–6
5. Lee, S.I. Development of serum IgG subclass levels in children. *Monogr. Allergy*. 1986. V. 19. P. 108-121.
6. Oxelius Vivi-Anne Immunoglobulin G (IgG) subclasses and human disease. *The American Journal of Medicine*. Vol. 76. Issue 3. Part 1. P.7–18
7. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy*. 2009. 39(4). P.469–77.
8. Smilyanska MV, Voliansky A.Yu., Klisa AA Specific IgE to MMS vaccine and measles hyperimmunization in preschool children. *Collection of theses of scientific works "Human health in the modern world: issues of medical science and practice"*. May 17-18.2019..Odessa.P.78-82
9. Smilianska M.V., Volianskyi A.Y., Peremot S.D., Kashpur N.V., Klysa A.A., Klysa T.L., Kuchma M.V. Effect of herpesvirus persistence on the formation of a specific immune response in children. *Annals of Mechnikov's Institute*- 2018, № 3.p.52-56