

# ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУННОГО ОТВЕТА У ДЕТЕЙ

Топтыгина А.П.<sup>1</sup>, Семикина Е.Л.<sup>2</sup>, Копыльцова Е.А.<sup>2</sup>,  
Алешкин В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии  
им. Г.Н. Габричевского, Москва

<sup>2</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

**Резюме.** Формирование гуморального иммунитета было изучено у здоровых детей: 11-ти новорожденных, 33-х детей в возрасте 4-8 месяцев, 32-х детей в возрасте 1-2 года, 17-ти детей в возрасте 4-5 лет, 25-ти детей в возрасте 6-8 лет, 15-ти детей 9-11 лет и 28-ми детей 14-16 лет. Исследование мембранных рецепторов В-клеток методом проточной цитофлюорометрии с использованием трехцветной флюоресцентной метки позволило охарактеризовать субпопуляции В1-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>), наивных В2-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>) и В2-клеток памяти (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>). Было показано, что В1-клетки преобладали в крови новорожденных и детей до 5-ти лет жизни. Напротив, В2-клетки памяти практически не определялись у новорожденных и достигали более 20% у детей 15-ти лет. С другой стороны, было показано, что количество иммуноглобулинов IgG1- и IgG3-субклассов быстро возрастало, тогда как уровень IgG2-субкласса долго оставался ниже 50% от уровня взросло-го, достигая такового лишь после 11-ти лет. Мы полагаем, что возрастная динамика количества IgG-субклассов связана с возрастными изменениями в субпопуляционном составе В-клеток.

**Ключевые слова:** В1, В2, В-память, субклассы IgG.

*Toptygina A.P., Semikina E.L., Kopyltsova E.A., Alyoshkin V.A.*

## AGE-DEPENDENT FEATURES OF EVOLVING HUMORAL IMMUNITY IN CHILDREN

**Abstract.** Age dynamics of humoral immunity was studied in healthy children, i.e., 11 newborns, 33 infants of 4 to 8 months, 32 children of 1 to 2 years old, 17 children of 4 to 5 years old, 25 children of 6 to 8 years old, 15 children of 9 to 11 years old, and 28 adolescents of 14 to 16 years old. Evaluation of membrane receptors on B cells was performed by means of three-colour fluorescent label and allowed of characterizing B1 subpopulations (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>), naive B2 cells (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>), and B2 memory cells (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>). B1 cells have been shown to dominate in blood of newborns and younger children (up to 5 years old). By the contrary, B2 memory cells were nearly undetectable in newborns, and exceeded 20% in adolescents (by 15 years old). Meanwhile, it has been revealed that the amounts of IgG1 and IgG3 subclasses did progressively increase with age, whereas IgG2 remained decreased to 50% of adult values for a long time, and reached them by 11 years and later. We suggest that the age dynamics of IgG subclasses is connected with age-dependent changes in B cell subpopulations. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 4-5, pp 289-294)

**Keywords:** B1 cells, B2 cells, B-cell memory, IgG subclasses.

## Введение

Популяция В-лимфоцитов по своей структуре неоднородна. По крайней мере, выделяют две

больших субпопуляции: В1 и В2. В1-лимфоциты филогенетически более древние. Они занимают промежуточное положение между врожденным и адаптивным иммунитетом. В1-клетки отвечают в основном на Т-независимые антигены и способны продуцировать антитела класса М, А и в небольшом количестве G, при этом только субкласса IgG3 [13]. По-видимому, IgG3-субкласс также филогенетически наиболее древний из всех иммуноглобулинов G. Антитела, продуцируемые В1-клетками, полиспецифичны

### Адрес для переписки:

Топтыгина Анна Павловна,  
МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского  
125212, Москва, ул. Адм. Макарова, 10.  
Тел.: (495) 452-18-01.  
Факс: (495) 452-18-30.  
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

и низкоаффинны. Эти антитела перекрестно реагируют как с различными антигенами микробного происхождения, так и с аутоантигенами [14]. В крови субпопуляция В1-клеток определяется как лимфоциты, несущие одновременно маркеры CD19 и CD5. Молекула CD5 присутствует на всех зрелых Т-лимфоцитах и на большинстве тимоцитов. CD5 является лигандом для CD72 антигена, который присутствует на В-лимфоцитах [9].

В2-лимфоциты принадлежат к клеткам адаптивного иммунитета. Они отвечают на Т-зависимые антигены, разворачивают первичный и вторичный иммунный ответ, демонстрируют созревание специфичности антител и переключение изотипов. В крови выделяют по меньшей мере две субпопуляции В2-лимфоцитов: это наивные В-клетки (CD19<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>) и В-клетки памяти (CD19<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>). В-клетки памяти (В<sub>м</sub>) являются протективными клетками, за счет них происходит нейтрализация или элиминация патогенов и их токсических продуктов в случае реинфекции [5].

Молекула CD27 относится к семейству рецепторов для фактора некроза опухолей. CD27 экспрессируется на Т-лимфоцитах и натуральных киллерах, а среди В-клеток только на субпопуляции В<sub>м</sub>. Роль CD27 на Т- и В-клетках различна [6]. Если на Т-лимфоцитах эта молекула поддерживает активацию и пролиферацию клеток, то связывание CD27 на В-клетках сдвигает баланс в сторону развития В<sub>м</sub> и ингибирует образование плазматических клеток, тогда как дифференцировка плазматических клеток, напротив, усиливается. В процессе постнатального развития происходит созревание иммунной системы, что сопровождается изменением как субпопуляционного состава лимфоцитов, так и количественными и качественными изменениями в спектрах классов и субклассов иммуноглобулинов [15].

**Целью настоящего исследования** было проследить изменения субпопуляционного состава В-лимфоцитов у детей от рождения до полового созревания и сопоставить эти изменения со спектром классов и субклассов иммуноглобулинов в сыворотке крови тех же детей.

## Материалы и методы

Был обследован 161 ребенок (84 мальчика и 77 девочек), из них 11 новорожденных в возрасте 4-7 дней, 33 ребенка в возрасте 4-8 месяцев, 32 ребенка в возрасте 1-2 года, 17 детей в возрасте 4-5 лет, 25 детей в возрасте 6-8 лет, 15 детей 9-11 лет и 28 детей 14-16 лет. В анамнезе детей отсутствовали тяжелые и хронические заболевания. При осмотре детей педиатром не отмечалось признаков патологии. Полученные в результате лабораторного обследования показатели подсчета формулы крови на гематологическом анализаторе,

процентный и абсолютный состав основных субпопуляций лимфоцитов крови и показатели гуморального иммунитета находились в пределах возрастных норм, что позволило охарактеризовать когорту обследованных как «здоровые дети».

У всех обследованных проводился забор крови утром натощак из локтевой вены 0,5 мл в пробирку с ЭДТА и 1,5 мл в пробирку с гелем. Сыворотку крови выделяли центрифугированием и замораживали при -70 °С для дальнейшего тестирования. Определение иммунофенотипа лимфоцитов крови проводилось методом проточной цитофлуориметрии с трехцветной меткой в реакции прямой иммунофлюоресценции. Окрашивание проводили в цельной крови с последующим лизированием эритроцитов. Использовали технологию и реактивы BD Biosciences (США) – проточный цитометр FASCalibur, программу сбора и обработки информации CellQuest. Выделение лимфоидного региона проводилось с окрашиванием CD45/CD14 по графикам светорассеяния с контролем чистоты выделения лимфоцитов по экспрессии CD45 (95-98% CD45<sup>+</sup> клеток в регионе). Для определения субпопуляций лимфоцитов использовали следующие поверхностные маркеры: CD3, CD4, CD5, CD8, CD16/56, CD19, CD20, CD27. Анализ данных иммунофлюоресценции включал комплекс показателей. Оценивался общий уровень В-лимфоцитов крови (процент CD19<sup>+</sup> лимфоцитов) и распределение субпопуляций с различным иммунофенотипом среди В-клеток.

Концентрацию иммуноглобулинов в сыворотке крови классов А, М и G определяли методом турбодиметрии (реактивы Sentinel, Италия). Количество субклассов (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) исследовали методом иммуноферментного анализа (тест-системы фирмы «Полигност», Санкт-Петербург, Россия).

Полученные результаты были подвергнуты обработке методами вариационной статистики (программные пакеты Statistica и Microsoft Excel) с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки (M±SE). Для каждого показателя проверялась статистическая гипотеза о нормальности распределения данных по критерию о равенстве дисперсий. В случае нормального распределения, различия между группами оценивали с помощью параметрического t-критерия. Уровень p < 0,05 считали значимым. Для выявления корреляций между различными признаками использовали критерий Пирсона.

## Результаты

### Возрастные изменения в субпопуляционном составе В-клеток

Как и ожидалось, большая часть CD5<sup>+</sup> и CD27<sup>+</sup> определялась на CD3<sup>+</sup> клетках. Средние значения содержания изученных субпопу-

ТАБЛИЦА 1. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ В-ЛИМФОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Группы обследованных	CD19+ % от лимфоидного региона	CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> % от лимфоидного региона	% CD5 <sup>+</sup> от CD19 <sup>+</sup>	CD20+ % от лимфоидного региона	CD20 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> % от лимфоидного региона	% CD27 <sup>+</sup> от CD20 <sup>+</sup>
Новорожденные	17,5±3,51	14,15±3,04	80,44±6,79	9,8±1,4	0,17±0,03	1,6±0,3
4-8 мес.	27,75±3,53	17,91±2,14	65,82±4,04	26,7±1,3	0,78±0,09	2,9±0,3
1-2 года	20,28±1,35	12,49±1,43	58,27±3,61	12,8±1,5	1,3±0,4	10,4±1,09
4-5 лет	14,92±1,47	6,91±0,66	49,8±2,67	15,2±1,6	1,86±0,7	12,3±1,2
6-8 лет	14,09±1,26	6,95±0,68	46,8±2,28	12,5±1,5	2,48±0,7	19,8±1,8
9-11 лет	15,75±2,43	7,6±1,53	44,36±4,57	13,2±1,4	2,93±0,3	22,2±2,3
14-16 лет	15,8±1,27	5,54±0,6	35,41±3,22	13,1±1,9	3,09±0,8	23,6±1,7

ляций В-лимфоцитов в периферической крови детей разного возраста представлены в таблице 1. Из таблицы видно, что процент В-клеток в крови уменьшается по мере взросления детей. Обнаружена тесная положительная корреляция между возрастом детей (в месяцах) в течение первого года жизни и количеством В-клеток ( $r_p = 0,71$ ) и отрицательная корреляция для этих показателей в более старшем возрасте ( $r_p = -0,45$ ).

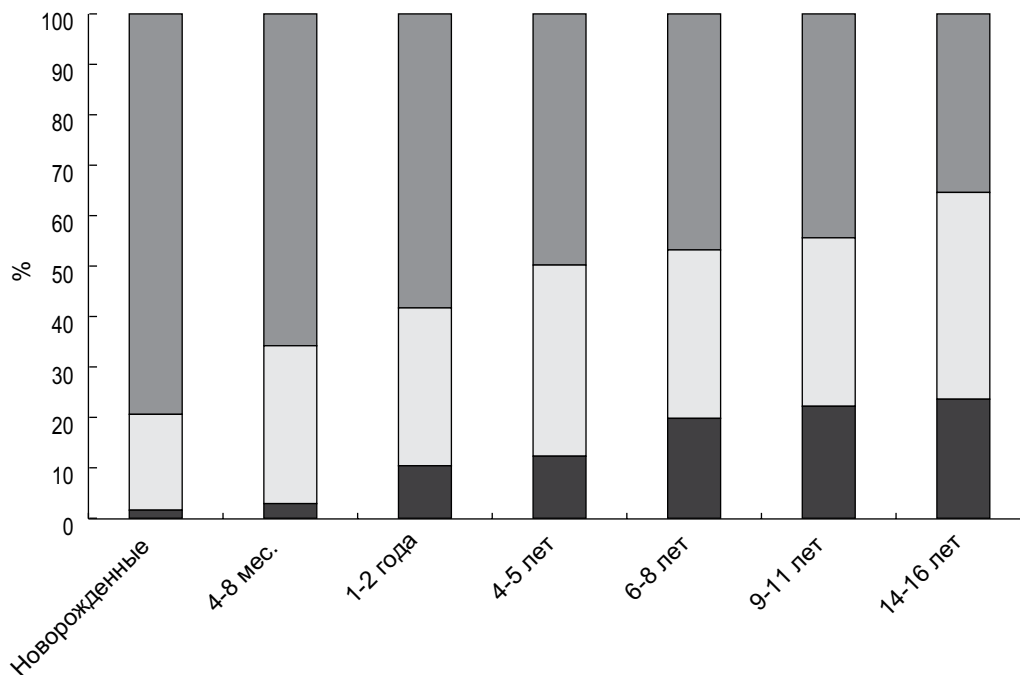
В еще большей степени снижается процент В1-лимфоцитов, экспрессирующих двойную метку CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>. Наиболее показательным это снижение проявилось, когда мы рассчитали долю В1-клеток среди всех В-лимфоцитов (процент CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> от всех CD19<sup>+</sup>). Так, у новорожденных В1-клетки составляли подавляющее большинство среди всех В-лимфоцитов – более 80%. С возрастом отмечалось постепенное снижение процента В1-клеток, и к пубертатному периоду их количество составляло 35,41% от общего числа В-клеток. Была выявлена тесная отрицательная корреляция между возрастом, выраженным в месяцах, и количеством В1-лимфоцитов ( $r_p = -0,73$ ).

В субпопуляции В<sub>m</sub>, экспрессирующих наравне с CD20 также и CD27, отмечались иные соотношения. Эти клетки практически не определялись у новорожденных, составляя 0,17% от лимфоидного региона или 1,6% от популяции В-лимфоцитов. В течение первых лет жизни отмечался экспоненциальный рост количества В<sub>m</sub>, составив 2,9% от общего количества В-лимфоцитов у детей 4-7 месяцев и 10,4% у детей 1-2 лет. Далее наблюдался плавный рост количества В<sub>m</sub>, и в 4-5 лет он оказался 12,3%. Затем вновь отмечен период интенсивного подъема – в 6-7 лет этот показатель достиг 19,8%, и далее снова плавный рост до 23,6% у детей 14-16 лет. Установлена тесная корреляционная связь между возрастом обследованных детей (в месяцах) и процентом CD27<sup>+</sup> В-лимфоцитов ( $r_p = 0,82$ ).

Особенно наглядно проявляются эти изменения на рисунке 1. Хорошо видно, что В1-клетки составляют подавляющее большинство у новорожденных детей. Постепенно с возрастом их количество сокращается и составляет примерно треть от общего количества В-лимфоцитов у детей в возрасте 14-16 лет. Одновременно нарастает количество В2-лимфоцитов, как наивных, так и В<sub>m</sub>. Интересно, что количество наивных В2-клеток во всех возрастных группах составляет примерно 30% от общего количества В-клеток, но нарастающее количество В<sub>m</sub> постепенно склоняет чашу весов в пользу В2-субпопуляции. К возрасту 14-16 лет примерно треть всей популяции В-лимфоцитов составляют В1-клетки, треть – наивные В2-лимфоциты и треть – В<sub>m</sub>.

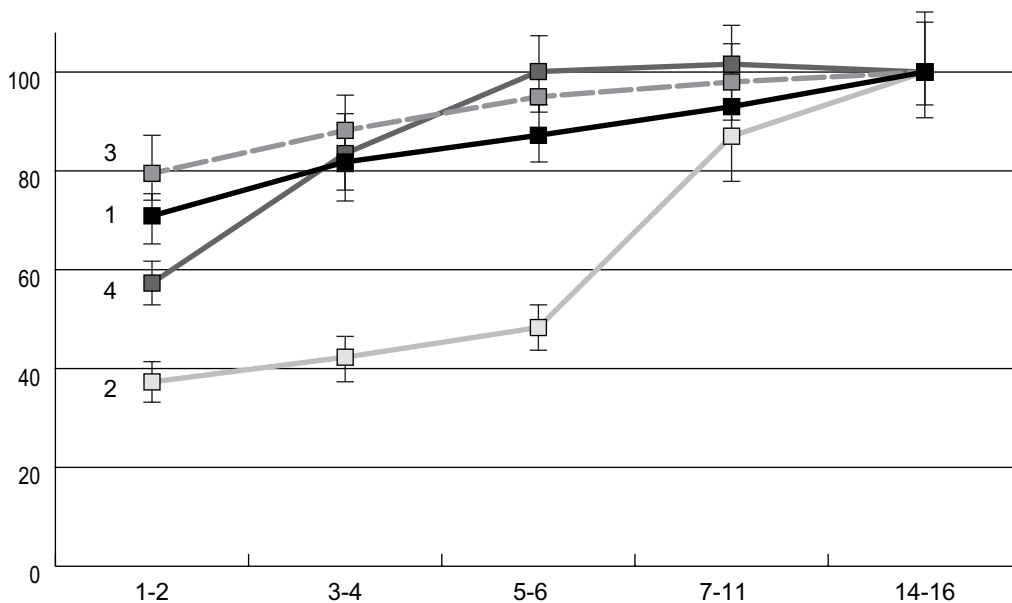
#### Возрастные изменения количества классов и субклассов иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей

Учитывая тот факт, что на последних неделях беременности в организм плода поступает большое количество иммуноглобулинов класса G от матери, а также поступление IgA с молоком матери после рождения, мы не проводили исследование количества иммуноглобулинов в крови детей моложе 1 года. Из литературы известно, что после года жизни в организме ребенка не остается иммуноглобулинов матери, и все, что ребенок имеет, – это его собственная продукция. Результаты исследования представлены в таблице 2. Обращает на себя внимание низкое количество сывороточного IgA у детей в возрасте 1-2 лет. Этот показатель составил всего 0,23 мг/мл, тогда как возрастной нормой для этого возраста считается минимум 0,47 мг/мл. Различия оказались высоко значимыми ( $p < 0,01$ ). Однако в более старшем возрасте количество IgA в сыворотке крови соответствовало возрастным нормам. Как было показано в многочисленных исследованиях, количество IgM в сыворотке крови у детей раннего возраста почти не отличалось от та-



**Рисунок 1. Субпопуляции В-лимфоцитов в периферической крови детей разного возраста**

**Примечание.** По оси абсцисс – возраст в годах; по оси ординат – процент от общего количества В-клеток. Серый цвет – В1-лимфоциты; белый цвет – В2-наивные лимфоциты; черный цвет – В2-лимфоциты памяти.



**Рисунок 2. Соотношение субклассов IgG в сыворотке крови детей разного возраста**

**Примечание.** По оси абсцисс – возраст в годах; по оси ординат – отношение к взрослому контролю в процентах. 1 – IgG1; 2 – IgG2; 3 – IgG3; 4 – IgG4.

кового в старшем возрасте. Общее количество IgG с возрастом постепенно нарастало и не отличалось от соответствующих возрастных норм. Однако изменение количества субклассов иммуноглобулина G с возрастом происходило неравномерно. Так, общее количество субкласса IgG3 с возрастом практически не менялось и составляло 0,95 мг/мл у детей 1-2 лет жизни и 1,19 мг/мл у детей 14-16 лет. Количество иммуноглобулинов

субкласса IgG1, являющегося основным по количеству субклассом IgG, равномерно нарастало с возрастом. Субкласс IgG4, считающийся минорным субклассом, быстро нарастал к возрасту 5-6 лет и далее практически не менялся. А прирост количества иммуноглобулинов субкласса IgG2 был несколько замедлен.

Особенно хорошо различия в скорости формирования иммуноглобулинов различных субклас-

ТАБЛИЦА 2. КОЛИЧЕСТВО ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА (мг/мл)

Группы обследованных	IgA	IgM	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
1-2 года	0,23±0,02	0,85±0,11	6,27±0,44	7,14±0,49	1,67±0,15	0,95±0,08	0,35±0,02
3-4 года	0,62±0,07	0,99±0,10	8,55±0,59	8,23±0,58	1,89±0,16	1,05±0,09	0,51±0,06
5-6 лет	1,25±0,14	1,02±0,12	9,65±0,68	8,76±0,61	2,16±0,19	1,13±0,11	0,61±0,05
7-11 лет	1,63±0,17	1,01±0,11	10,81±0,77	9,38±0,66	3,89±0,25	1,18±0,11	0,61±0,06
12-16 лет	1,81±0,16	1,31±0,12	13,09±0,99	10,05±0,71	4,47±0,29	1,19±0,12	0,60±0,06

сов видны на рисунке 2, где количество иммуноглобулинов различных субклассов в крови детей представлено в процентах от количества этих субклассов в крови взрослых доноров. Из рисунка хорошо видно, что в возрасте 1-2 лет IgG3-субкласс составляет примерно 80% от нормы взрослого, IgG1 – около 70%, IgG4-субкласс демонстрирует около 60% от взрослой нормы, а IgG2 – менее 40%. По мере взросления ребенка IgG1-, IgG3- и IgG4-субклассы быстро прибавляют и к 5-6 годам практически не отличаются от взрослой нормы, а IgG2-субкласс все еще остается в районе 40% и только после 6 лет начинает прибавлять, догоняя другие субклассы уже после 10 лет.

## Обсуждение

Таким образом, удалось показать, что по мере взросления коренным образом меняется как субпопуляционный состав В-лимфоцитов, так и спектр иммуноглобулинов в периферической крови. При этом следует отметить, что мы определяли субпопуляции В-лимфоцитов периферической крови, а не всего организма, что не вполне коррелирует друг с другом. Так, было показано, что количество  $V_m$  нарастает с возрастом от практически единичных клеток в пуповинной крови до более чем двадцати процентов от популяции В-лимфоцитов у подростков. Известно, что у взрослых эта субпопуляция составляет примерно 30% [3]. Это нарастание имеет нелинейный характер, имеется два периода ускоренного процесса образования  $V_m$ . Первый период – конец первого и второй год жизни. В это время ребенок активно взаимодействует с окружающей средой, встречается с большим количеством новых антигенов и идет активный прирост процента  $V_m$ . Второй пик интенсивного прироста  $V_m$  отмечается в 6-7 лет – ребенок идет в школу, выходит из-под бдительной опеки взрослых, спектр новых антигенов расширяется и, как следствие, идет бурный прирост  $V_m$ . Также обращает на себя внимание невысокое содержание IgA в сыворотке крови детей первых двух лет жизни, тогда как у детей трех лет и старше количество IgA соответствовало возрастной норме. Возможно, это связано также с особенностями контакта ребенка первого года жизни с окружающей средой. Если 40-50 лет назад острые кишечные инфекции за-

нимали одно из лидирующих мест, то сейчас их сильно потеснили дисбактериозы кишечника, которые и заболеванием-то не считаются. Хорошо известно, что существуют возрастные особенности синтеза IgA. От почти полного отсутствия при рождении, уровень IgA постепенно нарастает, достигая норм взрослого после 10-12 лет [4]. Примерно такую же кривую скорости созревания демонстрируют антитела IgG2-субкласса, тогда как другие субклассы формируются намного быстрее и уже у четырех-, пятилетних детей практически не отличаются по количеству от взрослых. Аналогичные различия в скорости созревания отмечали многие независимые исследователи с той только разницей, что у итальянских детей IgG2 формировались к 9 годам, а у скандинавских – после 13 лет [10, 16, 20].

Поскольку иммуноглобулины являются конечным продуктом жизнедеятельности В-клеток, складывается впечатление, что различия в количестве иммуноглобулинов различных классов и субклассов у детей связано именно с особенностями субпопуляционного состава В-лимфоцитов в детском возрасте. Так, например, в раннем возрасте В1-клетки составляют большую часть от общего количества В-лимфоцитов. Известно, что эти клетки хорошо синтезируют IgM-антитела, и даже у взрослых 50% сывороточных IgM синтезируются за счет В1-лимфоцитов [13]. Возможно, именно с этим связан тот факт, что даже у грудных детей количество IgM-антител практически не отличается от такового у взрослых. Однако следует помнить, что антитела, синтезируемые В1- и В2-лимфоцитами, различаются. Антитела, производимые В1-субпопуляцией, низкоаффинны и обладают свойством перекрестного реагирования. Их относят к натуральным антителам, как бы предсуществующим инфекции [7]. Напротив, антитела, синтезируемые В2-субпопуляцией, синтезируются в ответ на попавший антиген и отличаются высоким аффинитетом. Также В1-клетки способны синтезировать IgA-антитела. Почему же тогда у маленьких детей, несмотря на большое количество В1-лимфоцитов, в крови определяются буквально следы IgA? Повидимому, это связано с тем, что плазматические клетки, производные от В1-лимфоцитов, расположены в основном в слизистых и синтезируют львиную долю секреторных IgA [12]. Ранее нами

было показано, что, несмотря на крайне низкий уровень сывороточных IgA, дети первого года жизни имеют высокий уровень секреторных IgA [1]. Интересно, что В1-лимфоциты способны синтезировать также IgG-антитела, но только IgG3-субкласса. Именно этот субкласс наиболее полно представлен у детей первого года жизни. В большей степени и разнообразии иммуноглобулины класса G синтезируются именно В2-клетками. Существует несколько теорий относительно вовлеченности различных субклассов IgG в тот или иной тип иммунного ответа. Так, например, полагают, что IgG1- и IgG3-субклассы содержат антитела к белковым антигенам [8, 11], IgG2-антитела стимулируются углеводными антигенами [17], тогда как IgG4, наиболее вероятно, играют важную роль при хронической антигенной стимуляции [18, 19]. Однако все не так просто. Существует также мнение, что первичный иммунный ответ осуществляется в основном за счет IgG3-антител, а клетки иммунологической памяти синтезируют преимущественно IgG1-субкласс [2]. В этой связи становится понятным, почему параллельно с увеличением количества  $B_m$  растет также количество IgG1-антител и именно они являются основным субклассом IgG.

## Список литературы

1. Топтыгина А.П., Бобылева Г.В., Алешкин В.А. Соотношение общих и местных реакций иммунитета у детей первого года жизни // Российский иммунологический журнал. — 2008. — Т. 2 (11), № 4. — С. 449-453.
2. Топтыгина А.П., Алешкин В.А. Созревание специфического гуморального ответа у детей, привитых вакциной «Приорикс» // Иммунология. — 2008. — Т. 29, № 6. — С. 353-356.
3. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Многоцветный цитометрический анализ. Идентификация В-клеток // Российский Иммунологический Журнал. — 2007. — Т. 1 (10), № 3-4. — С. 220-228.
4. Чернохвостова Е.В., Герман Г.П., Голдерман С.Я. Количественное определение иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии в геле. Методические рекомендации. — М., 1975.
5. Ahmed R., Gray D. Immunological memory and protective immunity: understanding their relation // Science. — 1996. — Vol. 272. — P. 54-60.
6. Bigler, R.D., Donat T.L., Boselli C.M. Definition of three epitopes of the CD27 molecule [P120-55] present on activated lymphocytes // Leucocyte Typing III: White Cell Differentiation Antigens / Ed. A.J. McMichael, P.C.L. Beverley, S. Cobbold. — Oxford University Press, New York, 1989. — P. 351.
7. Bona C. Neonatal Immunity. — Humana Press, Totowa, New Jersey, USA, 2005. — P. 179-180.
8. El Mubarak H.S., Ibrahim S.A., Vos H.W., Mukhtar M.M., Mustafa O.A., Wild T.F., Osterhaus A.D., de Swart R.L. Measles virus protein-specific IgM, IgA, and IgG subclass responses during the acute and convalescent phase of infection // J. Med. Virol. — 2004. — Vol. 72. — P. 290-298.
9. Gadol N., Ault K.A. Phenotypic and functional characterization of human Leu-1 (CD5) B cells. Immunol Rev. 1986; 93:23.
10. Gregorek H., Imielska D., Gornicki J., Mikołajewicz J., Madaliński K. Development of IgG subclasses in healthy Polish children // Arch. Immunol. Ther Exp. — 1994. — Vol. 42. — P. 377-382.
11. Gregorek H., Madaliński K., Woynorowski M., Mikołajewicz J., Syczewska M., Socha J. The IgG subclass profile of anti-HBs response in vaccinated children and children seroconverted after natural infection // Vaccine. — 2000. — Vol. 18. — P. 1210-1217.
12. Macpherson A.J., Gatto D., Sainsbury E., Harriman G.R., Hengartner H., Zinkernagel R.M. A primitive T-cell independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria // Science — 2000. — Vol. — 288. — P. 2222-2226.
13. Manz R.A., Hauser A.E., Hiepe F., Radbruch A. Maintenance of serum antibody levels // Annu. Rev. Immunol. — 2005. — Vol. 23. — P. 367-386.
14. Martin F., Chan A.C. Pathogenic roles of B cells in human autoimmunity; insights from the clinic // Immunity. — 2004. — Vol. 20. — P. 517-527.
15. McHeyzer-Williams M., McHeyzer-Williams L. Antigen-specific memory B cell development // Annu. Rev. Immunol. — 2005. — Vol. 23. — P. 487-513.
16. Oxelius V.A. IgG subclass levels in infancy and childhood // Acta Paediatr Scand. — 1979. — Vol. 68. — P. 23-27.
17. Parkkali T., Kayhty H., Anttila M., Ruutu T., Wuorimaa T., Soininen A., Volin L., Ruutu P. IgG subclasses and avidities of antibodies to polysaccharide antigens in allogeneic BMT recipients after vaccination with pneumococcal polysaccharide and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines // Bone Marrow Transplant. — 1999. — Vol. 24. — P. 671-678.
18. Rath S., Devey M.E. IgG subclass composition of antibodies to HbsAg in circulating immune complexes from patients with hepatitis B virus infection // Clin. Exp. Immunol. — 1988. — Vol. 72. — P. 164-167.
19. Sitaru C., Mihai S., Zillikens D. The relevance of the IgG subclass of autoantibodies for blister induction in autoimmune bullous skin diseases // Arch. Dermatol. Res. — 2007. — Vol. 299. — P. 1-8.
20. Zegers B.J., van der Giessen M., Reerink-Brongers E.E., Stoop J.W. The serum IgG subclass levels in healthy infants of 13-62 weeks of age // Clin. Chim. Acta. — 1980. — Vol. 101. — P. 265-269.

поступила в редакцию 08.07.2011  
принята к печати 28.09.2011