Charakterystyka humoralnej odpowiedzi w poszczególnych podklasach IgG w przebiegu wybranych zakażeń bakteryjnych u ludzi

Characteristics of humoral response in individual IgG subclasses in the course of selected bacterial infections in humans

Waldemar Rastawicki

Zakład Bakteriologii i Zwalczania Skażeń Biologicznych,
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny w Warszawie

Przeciwciała podklas IgG1-IgG4 stanowią około 70-75% całkowitej puli wszystkich immunoglobulin człowieka. Wykazano, że w przebiegu zakażeń bakteryjnych antygeny białkowe stymulują wytwarzanie głównie przeciwciał podklasy IgG1 a w mniejszym stopniu IgG3, IgG4 i IgG2, natomiast antygeny polisacharydowe przede wszystkim przeciwciał podklasy IgG2 oraz znacznie słabiej IgG1. U dzieci charakterystyczne jest niskie powinowactwo przeciwciał podklasy IgG1 do antygenów węglowodanowych, jednak w miarę dojrzewania układu immunologicznego przeciwciała te zastępowane są przez przeciwciała podklasy IgG2 o wyższym powinowactwie. Przedłużona ekspozycja na antygeny może prowadzić do wzrostu stężenia w surowicy chorego przeciwciał podklasy IgG4.

Słowa kluczowe: przeciwciała, podklasy IgG1, IgG2, IG3, IG4, odpowiedź humoralna, zakażenia bakteryjne

ABSTRACT

It has been recognized that human serum IgG is composed of four distinct subclasses. The IgG subclasses differ not only in their distribution in normal serum, but also in their biological properties and the nature of the antigens which elicit their production. In general, bacterial proteins antigens preferentially induce IgG1 antibodies in humans, with minor contributions of IgG3 and IgG4. In contrast, IgG response to polysaccharides is normally restricted to the IgG2 subclass, although some polysaccharides also induce substantial amounts of IgG1.

Key words: antibodies, subclasses IgG1, IgG2, IG3, IG4, humoral response, bacterial infections

WSTĘP

Przeciwciała klasy IgG stanowią około 70-75% całkowitej puli wszystkich immunoglobulin człowieka. Immunoglobuliny te składają się z dwóch łańcuchów lekkich i dwóch identycznych ciężkich łańcuchów polipeptydowych połączonych wiązaniem dwusiarczkowym. Na podstawie typu łańcucha ciężkiego klasę IgG podzielono na 4 podklasy (IgG1-IgG4). Występują one odpowiednio w następujących proporcjach: IgG1 – 66%, IgG2-23%, IgG3 - 7%, IgG4 - 4% (11, 27). Stężenie przeciwciał należących do poszczególnych podklas IgG zależy od wieku osoby badanej. Poziom przeciwciał otrzymanych od matki obniża się po urodzeniu i osiąga minimum w 3-6 miesiącu życia. W największym stopniu przechodzą przez łożysko przeciwciała podklasy IgG1 i IgG3, w najmniejszym zaś przeciwciała podklasy IgG2. Synteza każdej podklasy jest regulowana niezależnie. Stężenie przeciwciał podklasy IgG1 i IgG3 występujące u osób dorosłych osiągane jest już w młodym wieku, natomiast stężenie przeciwciał podklasy IgG2 i IgG4 znacznie później (1, 6, 11).

Wykazano, że bakteryjne antygeny białkowe stymulują wytwarzanie głównie przeciwciał podklasy IgG1 a w mniejszym stopniu IgG3, IgG4 i IgG2 natomiast antygeny polisacharydowe przede wszystkim przeciwciała podklasy IgG2 oraz znacznie słabiej IgG1. U dzieci charakterystyczne jest niskie powinowactwo przeciwciał podklasy IgG1 do antygenów węglowodanowych, jednak w miarę dojrzewania układu immunologicznego przeciwciała te zastępowane są przez IgG2 o wyższym powinowactwie. Przedłużona ekspozycja na antygeny może prowadzić do wzrostu stężenia w surowicy chorego przeciwciał podklasy IgG4 (6, 7, 11). Wybrane właściwości przeciwciał należących do poszczególnych podklas IgG przedstawiono w tabelach I-II.

Tabela I. Synteza przeciwciał podklas IgG u dzieci w zależności od wieku.

Przeciwciała podklasy IgG1 i IgG3	Poziom w stosunku do stężenia immunoglobulin u osób dorosłych
1 rok życia dziecka	50%
5 rok życia dziecka	75%
Przeciwciała podklasy IgG2 i IgG4	Poziom w stosunku do stężenia immunoglobulin u osób dorosłych
1 rok życia dziecka	20%
5 rok życia dziecka	50%
14 rok życia dziecka	70%

Dotychczasowa analiza humoralnej odpowiedzi w przebiegu zakażeń bakteryjnych u ludzi w większości przypadków ogranicza się głównie do poszukiwania swoistych przeciwciał w klasie immunoglobulin A, G i M. W dostępnej literaturze istnieją jedynie nieliczne doniesienia na temat badania przeciwciał w poszczególnych podklasach IgG swoistych dla zakażeń bakteryjnych.

Celem pracy jest zaprezentowanie, na podstawie badań własnych oraz danych piśmiennictwa, charakterystyki odpowiedzi immunologicznej w poszczególnych podklasach IgG w przebiegu wybranych zakażeń bakteryjnych u ludzi.

Tabela II. Wybrane własności fizykochemiczne i biologiczne przeciwciał należących do poszczególnych podklas IgG.

Właściwości	Typ immunoglobulin			
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Średnie stężenie w surowicy	9 mg/ml	3 mg/ml	1 mg/ml	0,5 mg/ml
Okres półtrwania (dni)	21	20	7	21
Masa cząsteczkowa ($\times 10^3$)	146	146	170	146
Wartościowość	2	2	2	1
Wiązanie dopełniacza	++	+	+++	-
Przechodzenie przez łożysko	++	+	++	++

WYSTĘPOWANIE PRZECIWCIAŁ W POSZCZEGÓLNYCH PODKLASACH IgG W PRZEBIEGU WYBRANYCH ZAKAŻEŃ BAKTERYJNYCH

Jersinioza. W serodiagnostyce zakażeń wywoływanych przez pałeczki *Yersinia enterocolitica* oraz *Yersinia pseudotuberculosis* wykorzystywane są zarówno antygeny białkowe, głównie białka wydzielnicze Yop, jak i antygeny lipopolisacharydowe (LPS) uzyskiwane z pałeczek należących do poszczególnych grup serologicznych. Przeprowadzone w NIZP-PZH badania wykazały, że zgodnie z oczekiwaniem, bakteryjne antygeny białkowe stymulują wytwarzanie głównie przeciwciał podklasy IgG1 a w mniejszym stopniu IgG3, IgG2 i IgG4 ($\text{IgG1} > \text{IgG3} > \text{IgG2} > \text{IgG4}$), natomiast antygeny polisacharydowe przede wszystkim przeciwciał podklasy IgG2 oraz znacznie słabiej IgG1 i IgG3 ($\text{IgG2} > \text{IgG1} > \text{IgG3}$). Nie wykryto obecności przeciwciał podklasy IgG4 dla antygenów LPS (15). Ciekawych obserwacji dostarczyła analiza wyników w zależności od wieku badanych osób oraz płci. U dzieci w wieku do dwóch lat, zarówno dla LPS jak i antygenów białek wydzielniczych, zdecydowanie dominują przeciwciała podklasy IgG1 i IgG3. Wraz z wiekiem badanych osób wykazano natomiast konsekwentny spadek poziomu przeciwciał podklasy IgG3 dla LPS oraz wzrost poziomu przeciwciał podklasy IgG2 dla antygenów białkowych i LPS. Co więcej, przeciwciała podklasy IgG4 stwierdzano statystycznie częściej u pacjentów płci męskiej niż żeńskiej (15).

Krztusiec. Badania serologiczne prowadzone odczynem ELISA wykorzystywane są często w rutynowej diagnostyce krztuśca. W tym przypadku najczęściej poszukuje się przeciwciał dla toksyny krztuścowej oraz włóknikowej hemaglutyniny pałeczek *B. pertussis*. W kolejnych badaniach postanowiono więc określić występowanie przeciwciał w poszczególnych podklasach IgG dla tych dwóch białek pałeczek krztuśca (17).

Przeprowadzone badania wykazały, że w przebiegu zakażeń wywoływanych przez *B. pertussis* produkowane są przeciwciała należące do wszystkich podklas IgG dla obydwu użytych antygenów. Najczęściej wykrywano przeciwciała podklasy IgG1 (dla toksyny krztuścowej u 82,5% osób oraz dla włóknikowej hemaglutyniny u 76,7% osób), najrzadziej zaś podklasy IgG3. Stwierdzono również, że przeciwciała podklasy IgG4 występowały statystycznie istotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet, a częstość ich wykrywania malała wraz z wiekiem badanych osób. W przeprowadzonych badaniach nie wykazano istotnych różnic w poziomie przeciwciał należących do poszczególnych podklas IgG w zależności od okresu choroby.

Poziom przeciwciał w poszczególnych podklasach IgG dla antygenów pałeczek *B. pertussis* w surowicy osób z krztuścem opisany został także przez innych autorów. *Giammanco* i wsp. (5) wykazali, że u nieszczepionych dzieci z przebyłym zakażeniem wywołanym przez *B. pertussis* dominowały przeciwciała podklasy IgG1 i IgG3, natomiast u dzieci szczepionych bezkomórkową szczepionką, zarówno zdrowych jak i po przebyłym krztuścu, w największym stężeniu produkowane były przeciwciała podklasy IgG1, IgG2 i IgG4. Według *Zaitsev* i wsp. (32), wysoki poziom przeciwciał podklasy IgG3 jest charakterystyczny dla ostrej fazy zakażenia pałeczkami *B. pertussis*. *Zackrisson* i wsp. (31) wykryli obecność przeciwciał podklasy IgG1 i IgG3 dla toksyny krztuścowej odpowiednio w 92% i 42% próbek surowicy osób z krztuścem. Poziom tych przeciwciał nie był skorelowany z wiekiem badanych osób. Przeciwciała podklasy IgG2 i IgG4 były obecne tylko w odpowiednio 5% i 10% próbek surowicy. Autorzy ci wykazali duże różnice w poziomie przeciwciał podklasy IgG4 u badanych chorych osób. Według *Hendriks* i wsp. (8) w przebiegu krztuśca indukowane są przeciwciała, zarówno dla toksyny krztuścowej, włóknikowej hemaglutyniny i pertaktyny, głównie podklasy IgG1. Przeciwciała podklasy IgG2, IgG3 i IgG4 występowały w niewielkim odsetku próbek surowicy osób z krztuścem. Autorzy ci nie stwierdzili istotnych różnic w częstości występowania przeciwciał w poszczególnych podklasach IgG w zależności od wieku badanych osób.

Tularemia. We wcześniej przeprowadzonych badaniach wykazano, że w przebiegu tularemii dochodzi do wytwarzania wysokiego poziomu swoistych immunoglobulin klasy G (28). Ze względu jednak na brak w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących udziału przeciwciał w poszczególnych podklasach IgG w odpowiedzi humoralnej w przebiegu naturalnego zakażenia pałeczkami *F. tularensis* postanowiono, że następnym celem badań będzie ocena występowania przeciwciał dla pałeczek *F. tularensis* w poszczególnych podklasach IgG w próbkach surowicy osób z tularemią. Antygen w naszych badaniach stanowiła zawieszina inaktywowanych pałeczek *F. tularensis* rozbitych ultradźwiękami. Przeprowadzone badania wykazały obecność przeciwciał podklasy IgG1 u 73,2%, podklasy IgG2 u 92,9% i podklasy IgG3 u 23,2% zbadanych osób z tularemią. W badanych próbkach surowicy osób chorych nie wykazano obecności przeciwciał podklasy IgG4 na diagnostycznie znamiennej poziomie (21). W swoich badaniach, *Bavanger* i wsp. (2) wykazali, że lipopolisacharydy odgrywają główną rolę w stymulowaniu produkcji przeciwciał w ostrej fazie zakażenia wywołanego pałeczkami *F. tularensis*. Tak więc, w próbkach surowicy osób z tularemią należałoby spodziewać się przede wszystkim przeciwciał podklasy IgG2. Faktycznie, w przeprowadzonych przez nas badaniach, przeciwciała tej podklasy zdecydowanie dominowały w badanych próbkach surowicy, osiągając z reguły 2-3 krotnie wyższe poziomy niż przeciwciała podklasy IgG1 i IgG3.

Mykoplazmoza. Jednym z niewielu doniesień dotyczących występowania przeciwciał w poszczególnych podklasach IgG dla antygenów *M. pneumoniae* u osób z mykoplazmozą jest praca *Seggev* i wsp. (23), w której autorzy wykryli u osób chorych obecność przeciwciał podklasy IgG1 i IgG3 (odpowiednio w 73,7% oraz 68,8% próbek surowicy), oraz znacznie rzadziej obecność przeciwciał podklasy IgG2 i IgG4 (odpowiednio w 41,2% i 31,3% próbek surowicy). W badaniach własnych przeciwciała podklasy IgG1 stwierdzono w 34,1% próbkach, podklasy IgG2 w 30,4% i podklasy IgG3 w 42,0% próbkach surowicy. W żadnej próbce surowicy nie wykazano obecności przeciwciał podklasy IgG4 w mianie diagnostycznie znamiennej. Wykazano również, że poziom przeciwciał podklasy IgG2 dla *M. pneumoniae* narasta wraz z wiekiem badanych osób chorych (16).

Zakażenia werotoksycznymi pałeczkami *E. coli* (VTEC). Werotoksyczne pałeczki *E. coli* odpowiedzialne są za wywoływanie krwotocznego zapalenia okrężnicy, zespołu hemolityczno-mocznicowego (haemolytic uremic syndrome – HUS), czy małopłytkowej plamicy zakrzepowej (thrombotic thrombocytopenic purpura – TTP). Szczególnie niebezpiecznym powikłaniem zakażenia werotoksycznymi pałeczkami *E. coli* u małych dzieci jest HUS, definiowany jako triada objawów klinicznych: niedokrwistość hemolityczna z fragmentacją krwinek czerwonych, małopłytkowość i ostra niewydolność nerek (25). We wcześniej przeprowadzonych badaniach wykazaliśmy, że w przebiegu zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS) u dzieci dochodzi do wytwarzania wysokiego poziomu swoistych przeciwciał klasy IgA, IgG i IgM, zarówno dla lipopolisacharydów jak i dla rekombinowanych białek: werotoksyny 2b, intyminy i białka Tir (18, 19).

W celu oceny występowania przeciwciał dla pałeczek VTEC w poszczególnych podklasach IgG w próbkach surowicy dzieci z zespołem-hemolityczno-mocznicowym zbadano 17 próbek surowicy, w których we wcześniej wykonanych, rutynowych badaniach odczynem ELISA, stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał klasy IgG dla LPS oraz rekombinowanych białek pałeczek *E. coli*. Przeprowadzone badania wykazały, że w przebiegu zakażenia VTEC najczęściej wykrywano przeciwciała podklasy IgG1 i IgG2 dla LPS, następnie dla intyminy i białka Tir oraz dla werotoksyny 2b. Przeciwciała podklasy IgG3, a zwłaszcza podklasy IgG4 dla rekombinowanych białek w badanych próbkach surowicy diagnozowano znacznie rzadziej (20).

Inne zakażenia bakteryjne. Przegląd dostępnego piśmiennictwa dotyczącego występowania przeciwciał w poszczególnych podklasach IgG w przebiegu różnych zakażeń bakteryjnych dostarcza wielu ciekawych informacji, aczkolwiek w niektórych przypadkach nieco wyrywkowych. Nie mniej jednak, dla zaprezentowania całości zagadnienia, przedstawiono poniżej wybrane pozycje dotyczące tej tematyki.

Według *Islam* i wsp. (10) w przebiegu zakażenia pałeczkami *Shigella* w początkowej fazie zakażenia powinowactwo przeciwciał w poszczególnych podklasach IgG do LPS wynosi odpowiednio: IgG2>IgG1>IgG3>IgG4, w późniejszej zaś fazie choroby: IgG2>IgG3>IgG1>IgG4. W przypadku antygeny białkowego powinowactwo przeciwciał zmienia się odpowiednio z: IgG1>IgG3>IgG2>IgG4 na: IgG3>IgG1>IgG2>IgG4.

Widhe i wsp. (30) wykryli w surowicy jak i w płynie rdzeniowo-mózgowym u chorych na boreliozę obecność przeciwciał podklasy IgG1 i IgG3 dla białka flagelliny *B. burgdorferi*. Przeciwciała podklasy IgG3 występowały na niskim poziomie, natomiast przeciwciała podklasy IgG4 nie były wykrywane.

Według *Sousa* i wsp. (26) w postaci tuberkuloidowej trądu, zarówno dla antygenów wielocukrowych jak i antygenów białkowych prątków *Mycobacterium leprae*, dominują przeciwciała podklasy IgG1 natomiast w postaci lepromatycznej przeciwciała podklasy IgG2.

U osób z melioidozą *Chenthamarakshan* i wsp. (9) wykazali obecność przeciwciał należących głównie do podklas IgG1 i IgG2 dla pałeczek *Burkholderia pseudomallei*.

O'Brien-Simpson wsp. (13) wykrył u osób z periodontitis wysoki poziom przeciwciał podklasy IgG4 i IgG2 i znacznie niższy poziom przeciwciał podklasy IgG3 i IgG1 dla antygenów *Porphyromonas gingivalis*.

W przypadku ostrych jak i przewlekłych zakażeń wywołanych przez *Coxiella burnetii* *Capo* i wsp. (3) stwierdzali obecność przeciwciał jedynie podklasy IgG1 i IgG3. Ich stężenie w surowicy nie było skorelowane, co zdaniem autorów, świadczy o różnej roli jaką odrywają podczas zakażenia.

McGill i wsp. (12) wykryli odczynem western-blotting w surowicy osób zakażonych *Bartonella henselae* obecność przeciwciał dla białka Bh83 wyłącznie podklasy IgG1.

Według Perez-Perez i wsp. (14) wzajemny stosunek stężenia przeciwciał podklasy IgG1 do przeciwciał IgG4 dla antygeny *H. pylori* u osób chorych waha się od 10:1 do 20:1. Dzierżanowska-Fangrat i wsp. (4) wykazali z kolei, że w przebiegu zakażenia *H. pylori* u dzieci dominującymi przeciwciałami dla rekombinowanego białka CagA są IgG1 i IgG3. Również Vorobjova i wsp. (29) stwierdzili wysokie poziomy przeciwciał IgG1 dla białka CagA u osób z rakiem żołądka wywołanym zakażeniem *H. pylori*.

Przeciwciała podklas IG1-IgG4 dla LPS *Bacteroides gingivalis* były również poszukiwane w próbkach surowicy osób z periodontitis (22). Najwyższy poziom osiągały przeciwciała podklasy IgG2, znacznie niższy przeciwciała podklasy IgG1. Przeciwciała podklasy IgG3 i IgG4 nie były wykrywane.

Shackelford i wsp. (24) wykazali, że u osób szczepionych polisacharydową szczepionką dla *H. influenzae* typu b dominują przeciwciała podklasy IgG1 i IgG2.

PODSUMOWANIE

Podsumowując ten krótki przegląd piśmiennictwa należy stwierdzić, że odpowiedź humoralna w podklasach IgG w przebiegu zakażeń bakteryjnych zależy od gatunku drobnoustrojów wywołującego chorobę, rodzaju antygeny, drogi i czasu jaki upłynął od ekspozycji na antygen a także stanu kompetencji immunologicznej zakażonej osoby. Badanie poziomu swoistych przeciwciał w poszczególnych podklasach IgG pozwala na uzyskanie lepszego wglądu w kinetykę odpowiedzi humoralnej w przebiegu zakażeń bakteryjnych, ocenę skuteczności szczepień ochronnych a także uzyskanie informacji przydatnych w ocenie niektórych niedoborów odporności.

PIŚMIENNICTWO

1. Berkel AI, Tezcan I, Ersoy F, Sanal O. Serum immunoglobulin G subclass values in healthy Turkish children and adults. Turk J Pediatr 1994; 36: 197-204.
2. Bevanger L, Maeland JA, Kvam AI. Comparative analysis of antibodies to *Francisella tularensis* antigens during the acute phase of tularemia and eight years later. Clin Diagn Lab Immunol 1994; 1: 238-40.
3. Capo C, Iorgulescu I, Mutillod M i inni. Increases in the levels of *Coxiella burnetii*-specific immunoglobulin G1 and G3 antibodies in acute Q fever and chronic Q fever. Clin Diagn Lab Immunol 1998; 5: 814-6.
4. Dzierżanowska-Fangrat K, Raeiszadeh M, Dzierżanowska D i inni. IgG subclass response to *Helicobacter pylori* and CagA antigens in children. Clin Exp Immunol 2003; 134: 442-6.
5. Giammanco A, Taormina S, Chiarini A i inni. Analogous IgG subclass response to pertussis toxin in vaccinated children, healthy or affected by whooping cough. Vaccine 2003; 21: 1924-31.
6. Gregorek H, Imielska D, Gornicki J i inni. Development of IgG subclasses in healthy polish children. Arch Immunol Ther Exp 1994; 42: 377-82.
7. Hamilton RG. Human IgG subclass measurements in the clinical laboratory. Clin Chem 1987; 33: 1707-25.

8. Hendrikx LH, Schure RM, Öztürk K i inni. Different IgG-subclass distributions after whole-cell and acellular pertussis infant primary vaccinations in healthy and pertussis infected children. *Vaccine* 2011; 29: 6874-80.
9. Chenthamarakshan V, Kumutha MV, Vadivelu J, Puthucheary SD. Distribution of immunoglobulin classes and IgG subclasses against a culture filtrate antigen of *Burkholderia pseudomallei* in melioidosis patients. *J Med Microbiol.* 2001; 50: 55-61.
10. Islam D, Wretling B, Ryd M i inni. Immunoglobulin subclass distribution and dynamics of Shigella-specific antibody responses in serum and stool samples in shigellosis. *Infect Immun* 1995; 63: 2054-61.
11. Jakóbsiak M. Przeciwciała, str. 25-33. W: Immunologia. Red. Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2005.
12. McGill SL, Regnery RL, Karem KL. Characterization of human immunoglobulin (Ig) isotype and IgG subclass response to *Bartonella henselae* infection. *Infect Immun* 1998; 66: 5915-20.
13. O'Brien-Simpson NM, Veith PD, Dashper SG, Reynolds EC. *Porphyromonas gingivalis* gingipains: the molecular teeth of a microbial vampire. *Curr Protein Pept Sci* 2003; 4: 409-26.
14. Perez-Perez GI, Maw AM, Feingold-Link L i inni. Longitudinal analysis of serological responses of adults to *Helicobacter pylori* antigens. *J Infect Dis* 2010; 202: 916-23.
15. Rastawicki W, Jakubczak A. Serum immunoglobulin IgG subclass distribution of antibody responses to Yop proteins and lipopolysaccharide of *Yersinia enterocolitica* in patients with yersiniosis. *Pol J Microbiol* 2007; 56: 233-8.
16. Rastawicki W, Rokosz N, Jagielski M. Występowanie przeciwciał dla antygenów *Mycoplasma pneumoniae* w poszczególnych podklasach IgG w przebiegu mykoplazmozy. *Med Dośw Mikrobiol* 2009; 61: 375 – 9.
17. Rastawicki W, Śmietańska K, Rokosz-Chudziak N, Jagielski M. Występowanie przeciwciał dla toksyny krztuścowej i włóknikowej hemaglutyniny *Bordetella pertussis* w poszczególnych podklasach IgG w przebiegu krztuśca. *Med Dośw Mikrobiol* 2013; 65: 269 – 74.
18. Rastawicki W, Rokosz-Chudziak N. Ocena przydatności odczynu immunoenzymatycznego ELISA do poszukiwania przeciwciał dla lipopolisacharydów enterokrwotocznych pałeczek *Escherichia coli* (EHEC) u osób z zaburzeniami układu pokarmowego i zespołem hemolityczno-mocznicowym. *Med Dośw Mikrobiol* 2014; 66: 161-75.
19. Rastawicki W, Śmietańska K, Chróst A i inni. Wykorzystanie wybranych, rekombinowanych białek w serodiagnostyce zakażeń wywołanych przez werotoksyczne pałeczki *Escherichia coli* (VTEC) u ludzi. *Med Dośw Mikrobiol* 2016; 68: 183-90.
20. Rastawicki, Gielarowiec K, Chróst A. Występowanie przeciwciał dla rekombinowanych białek i lipopolisacharydów werotoksycznych pałeczek *Escherichia coli* (VTEC) w poszczególnych podklasach IgG u dzieci z zespołem hemolityczno-mocznicowym. *Med Dośw Mikrobiol* 2017, 69: 127 – 41.
21. Rastawicki W, Rokosz-Chudziak N, Wolaniuk N. Występowanie przeciwciał dla pałeczek *Francisella tularensis* w poszczególnych podklasach IgG u osób z tularią. *Med Dośw Mikrobiol* 2014; 66: 11 – 5.
22. Schenck K, Michaelsen TE. IgG subclass distribution of serum antibodies against lipopolysaccharide from *Bacteroides gingivalis* in periodontal health and disease. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1987; 95: 41-6.

23. Seggev JS, Sedmak GV, Kurup VP. Isotype-specific antibody response to acute *Mycoplasma pneumoniae* infection. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 77: 67-73.
24. Shackelford PG, Granoff DM, Nelson SJ i inni. Subclass distribution of human antibodies to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide. J Immunol 1987; 138: 587-92.
25. Sieniawska M, Wyszyńska T. Nefrologia dziecięca. Tom 2. Biblioteka lekarza Specjalisty. Warszawa 2003.
26. Sousa AO, Henry S, Marója FM i wsp. IgG subclass distribution of antibody responses to protein and polysaccharide mycobacterial antigens in leprosy and tuberculosis patients. Clin Exp Immunol 1998; 111: 48-55.
27. Spiegelberg HL. Biological activities of immunoglobulins of different classes and subclasses. Adv Immunol 1974; 303: 178-82.
28. Viljanen MK, Nurmi T, Salminen A. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with bacterial sonicate antigen form IgM, IgA, and IgG antibodies to *Francisella tularensis*: comparison with bacterial agglutination test and ELISA with lipopolysaccharide antigen. J Infect Dis 1983; 148: 715-20.
29. Vorobjova T, Ren Z, Dunkley M i inni. Response of IgG1 and IgG2 subclasses to *Helicobacter pylori* in subjects with chronic inflammation of the gastric mucosa, atrophy, and gastric cancer in a country with high *Helicobacter pylori* infection prevalence. APMIS. 2006; 114: 372-80.
30. Widhe M, Ekerfelt C, Forsberg P. IgG subclasses in Lyme borreliosis: A study of specific IgG subclass distribution in an interferon-g-predominated disease. Scand J Immunol 1998; 47: 575- 81.
31. Zackrisson G, Lagergard T, Trollfors B. Subclass compositions of immunoglobulin G to pertussis toxin in patients with whooping cough, in healthy individuals, and in recipients of a pertussis toxoid vaccine. J Clin Microbiol 1989; 27:1567-71.
32. Zaitsev EM, Krasnoproshina LI, Mazurova IK i inni. Isotypes of anti-pertussis antibodies in pertussis patients at different stages of the disease. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 2011; 3: 53-6.

Otrzymano: 15 X 2018 r.

Adres Autora: 00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24, Zakład Bakteriologii i Zwalczania Skażeń Biologicznych NIZP-PZH w Warszawie