

УДК 571.27:616.5-002.2

**А.Н. Силков, Т.В. Ковалевская-Кучерявенко, С.А. Фалалеева, Ю.А. Шевченко,  
Б.М. Непомнящих, С.В. Сенников**

## **СЫВОРОТОЧНЫЕ УРОВНИ ЦИТОКИНОВ И ИХ ПРОДУКЦИЯ МОНОНУКЛЕАРНЫМИ КЛЕТКАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ**

*НИИ клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск)*

*В статье представлены результаты исследования уровня цитокинов в сыворотке и кондиционных средах культур мононуклеарных клеток периферической крови у больных атопическим дерматитом в период максимально выраженных симптомов и вне обострения, а также в сравнении с условно здоровыми донорами. При атопическом дерматите выявлены высокие концентрации по сравнению со здоровыми донорами сывороточных Тх2 цитокинов IL-5 и IL-13, а также провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 и основного цитокина Тх1 – IFN $\gamma$ . В кондиционных средах культур МНК больных атопическим дерматитом напротив, выявлено значимое снижение спонтанной секреции регуляторных цитокинов IL-10 и IL-17, а также сниженная в сравнении с контролем митоген-стимулированная продукция Тх2 цитокинов IL-5 и IL-13 и Тх1 цитокинов IL-12 и INF- $\gamma$ . Только для IL-1 $\beta$  выявлен статистически значимый высокий уровень стимулированной секреции вне обострения АД. Стандартная (симптоматическая) комбинированная терапия атопического дерматита не оказывает значимого влияния на продукцию цитокинов в периферическом кровотоке.*

**Ключевые слова:** атопический дерматит, цитокины, сыворотка, кондиционная среда

## **SERUM LEVEL AND PRODUCTION OF CYTOKINES BY PBMC IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS**

**A.N. Silkov, T.V. Kovalevskaya-Kutcheryavenko, S.A. Falaleyeva, J.A. Shevchenko,  
V.M. Nepomnyaschikh, S.V. Sennikov**

*Research Institute of Clinical Immunology, Novosibirsk*

*The paper presents the results of measurements of cytokine levels in serum and conditioned media of PBMC cultures from the patients with atopic dermatitis with the exacerbation and remission in comparison with the healthy donors. We have shown that the serum levels of the key cytokines IL-5 and IL-13, proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and IL-6 and the main Th1 cytokine – IFN $\gamma$  – were higher compared to healthy donors. In the conditioned media of peripheral blood mononuclear cells, in contrast, we have found a significant decrease of the spontaneous secretion of key cytokines IL-10 and IL-17. We have shown that the stimulated secretion of IL-5 and IL-13, IL-12 and INF- $\gamma$  is significantly reduced in comparison with the control level. Only IL-1 $\beta$  revealed a statistically significant higher level of stimulated secretion without exacerbation of atopic dermatitis. The contemporary therapy has no effect on cytokine production.*

**Key words:** atopic dermatitis, cytokines, serum, conditioned medium

В исследованиях иммунной компоненты различных заболеваний цитокины занимают важное место, поскольку являются одним из центральных звеньев иммунорегуляции. Известно, что цитокины и их гены могут быть использованы как в целях диагностики, так и применены для разработки цитокиновых и антицитокиновых стратегий терапии заболеваний, в патогенезе которых они играют заметную роль. Одним из таких заболеваний можно считать атопический дерматит (АД) – распространенное аллергическое заболевание кожи, имеющее мультифакториальную природу, включающую нарушения иммунной системы [1, 11, 12]. Основой патогенеза АД является результат взаимодействия генетической предрасположенности [4], изменений в структуре и функционировании эпидермального барьера [5] и иммунологических нарушений [3]. Иммунологическая концепция формирования АД рассматривает в качестве ключевого события дисбаланс между иммунорегуляторными белками – цитокинами Т-хелперов 1-го и 2-го типа [3], который в купе с нарушениями функций кератиноцитов и антигенпрезентирующих клеток

приводит к формированию хронических очагов аллергического воспаления. Исходя из вышесказанного, целью настоящей работы являлось сравнительное исследование цитокинпродуцирующей активности мононуклеарных клеток и уровня цитокинов в периферическом кровотоке у пациентов, страдающих атопическим дерматитом, в разные фазы заболевания.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В работе использованы результаты клинико-иммунологического обследования 24 человек (7 мужчин и 17 женщин, в возрасте от 15 до 48 лет), страдающих АД, в обострение и вне обострения симптомов. Диагноз АД был верифицирован не менее, чем за 2 года до включения пациента в группу исследования. Ограниченно-локализованная форма АД установлена у 5 больных (21 %), распространенная – у 16 (67 %), диффузная – у 3 (12 %). Тяжесть обострения заболевания оценивали по критерию SCORAD – медиана индекса в обострение составила 58,5 баллов, вне обострения – 15 баллов. Медиана уровня общего IgE в исследуемой

группе составила 508 МЕ/мл. Все больные находились на стационарном лечении и получали стандартную терапию периода обострения АД согласно Клиническим рекомендациям по дерматологии и Российскому национальному согласительному документу по atopическому дерматиту: элиминационные мероприятия, глюкокортикостероиды системные (по показаниям), наружную терапию, в том числе и топические стероиды, уход за кожей с использованием эмолиентов, десенсибилизирующие, антигистаминные средства, энтеросорбенты, физиолечение [1]. Пациенты включались в исследование с их информированного согласия. Группу контроля составили 16 практически здоровых добровольцев (4 мужчины и 12 женщин) в возрасте от 23 до 58 лет, не имеющих заболеваний кожи и/или других аллергических заболеваний.

**Объектами исследования** являлись: сыворотка периферической крови и кондиционные среды культур мононуклеарных клеток. Отбор периферической крови производился стерильными одноразовыми инструментами из локтевой вены в общем количестве 20 мл в вакуумные пробирки VACUTEST (KIMA, Италия), содержащие в качестве антикоагулянта К3ЕDТА при получении клеток, либо усилители свертывания при выделении сыворотки. У больных отбор образцов проводился дважды: при поступлении в период обострения заболевания и при выписке, в период снижения клинических проявлений.

**Выделение сыворотки** выполнялось из сгустка крови после центрифугирования 30 минут при 3000 об./мин, собранные образцы маркировали и помещали на хранение при  $-20^{\circ}\text{C}$  до анализа.

**Выделение мононуклеарных клеток (МНК)** из цельной крови выполняли стандартно, в градиенте плотности фиколл-урографина. Клетки культивировали в полной культуральной среде RPMI 1640, содержащей: 10 % ЭТС, 2 мМ L-глутамина, 80 мкг/мл гентамицина, 100 мкг/мл ампициллина и  $5 \times 10^{-5}\text{M}$   $\beta$ -меркаптоэтанола. Культивирование МНК проводили в 24-луночных плоскодонных планшетах, в

каждую лунку помещали 1 мл полной культуральной среды, содержащей  $1 \times 10^6$  клеток. Для стимуляции клеток использовали митоген — Конканавалин А (КонА) в концентрации 10 мкг/мл. Сбор кондиционных сред производили через 24 часа после начала инкубирования клеток. Собранные образцы маркировали и хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$  до анализа.

**Содержание цитокинов** в сыворотках крови и кондиционных средах культур МНК определяли с помощью коммерческих наборов компании Bio-Rad с использованием оборудования и программного обеспечения Bio-Plex Protein Assay System (Bio-Rad, США).

**Статистическую обработку** данных проводили с использованием непараметрических критериев: Вилкоксона для парных измерений и Манна — Уитни для сравнения с группой контроля. Различия сравниваемых величин признавали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Все данные приведены в виде медианы значений и интерквартильного размаха: Me (25 % — 75 %).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови было установлено, что как в период обострения, так и в период снижения клинических проявлений АД у больных наблюдаются уровни IL-1 $\beta$  и IL-6 превышающие нормативные значения, полученные в группе условно здоровых доноров (табл. 1). Следует отметить, что уровень рецепторного антагониста IL-1 (IL-1Ra) в сыворотке больных также превышал донорский, что свидетельствует об активации компенсаторных механизмов регуляции активности провоспалительных цитокинов. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе АД остается недостаточно ясной, однако в некоторых работах показано сходство АД и псориаза, при котором отмечаются стабильно высокие концентрации провоспалительных цитокинов [6, 9].

Согласно мнению некоторых авторов, в фазу обострения АД преобладают цитокины T $\alpha$ 2 типа,

Концентрация цитокинов в сыворотке периферической крови

Таблица 1

Цитокин	АД обострение, пг/мл (n = 24)	АД вне обострения, пг/мл (n = 24)	Группа контроля, пг/мл (n = 16)
IL-6	8,74 (7,88–10,72)**	10,09 (7,15–11,72)**	6,06 (5,71–7,08)
IL-1 $\beta$	2,67 (2,2–3,19)*	2,88 (2,44–3,28)*	2,36 (2,05–2,47)
IL-1Ra	88,32 (34,69–162,02)*	99,2 (24,05–193,67)*	36,08 (4,76–65,35)
IL-4	8,38 (7,76–8,97)	8,49 (7,86–9,41)	7,71 (6,63–8,53)
IL-5	5,69 (4,55–7,79)*	6,52 (5,07–7,59)**	4,39 (3,84–5,13)
IL-13	16,32 (11,93–22,80)*	18,38 (10,83–22,88)*	11,72 (9,27–14,19)
IL-12	31,23 (18,64–43,61)	32,88 (17,03–52,75)	7,26 (7,46–35,89)
IFN- $\gamma$	309,3 (269,0–400,7)*	330,8 (297,2–392,1)**	245,1 (227,7–287,0)
IL-10	8,41 (5,71–10,98)	8,06 (5,15–12,45)	5,96 (4,13–8,11)
IL-17	83,43 (63,02–94,96)	81,47 (56,68–107,96)	71,67 (37,8–87,28)

**Примечание:** \* – различия от группы контроля при  $p < 0,05$ ; \*\* – различия от контроля при  $p < 0,001$ .

тогда как в период ремиссии возможно значимое повышение цитокинов Тх1 типа [9]. В нашей работе мы обнаружили значимое повышение сывороточных концентраций некоторых ключевых Тх2 цитокинов, участвующих в патогенезе АД. Так уровни IL-5 и IL-13 в обострение, а также вне обострения у АД-пациентов значимо превышали сывороточные показатели здоровых доноров, однако в отношении концентраций IL-4 статистически значимых различий нами не обнаружено (табл. 1). Также мы выявили статистически значимое повышение уровня IFN- $\gamma$  не только в период ослабления тяжести заболевания ( $Z = -3,7; p = 0,00025$ ), но и в острую фазу АД ( $Z = -2,8; p = 0,0053$ ). При этом другой Тх1 цитокин – IL-12 – демонстрировал тенденцию к увеличению при атопическом дерматите ( $Z = 1,89; p = 0,058$ ). Сывороточные концентрации исследованных нами регуляторных цитокинов IL-10 и IL-17 статистически значимо не отличались от таковых у здоровых доноров, однако, как медианные, так и квартильные значения в группах больных для всех исследованных цитокинов демонстрировали тенденцию к превышению таковых в группе контроля.

При сравнительном анализе концентраций цитокинов в сыворотке периферической крови у больных АД в период обострения и в период снижения клинических проявлений заболевания после стандартной терапии мы не выявили статистически значимых различий. Полученные данные свидетельствуют, что современная комплексная терапия атопического дерматита, купируя лишь клинические симптомы, не оказывает влияния на цитокиновый профиль у пациентов.

По данным литературы у пациентов с АД известно о повышенной секреции Тх2 цитокинов IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 как покоящимися, так и стимулированными мононуклеарами периферической крови [8], локально в коже выявляются высокие концентрации IL-17, а результаты предшествующих исследований IL-10 достаточно противоречивы [3]. Для исследования цитокинпродуцирующей активности мононуклеарных клеток при атопическом дерматите, мы провели анализ уровней цитокинов в кондиционных средах МНК, представленных в таблицах 2 и 3.

В проведенном нами исследовании у больных АД отмечалось значимое снижение спонтанной

Таблица 2

Уровень цитокинов в кондиционных средах культур не стимулированных МНК

Цитокин	АД обострение, пг/мл (n = 24)	АД вне обострения, пг/мл (n = 24)	Группа контроля (n = 16)
IL-6	42,49 (23,38–84,57)	52,66 (17,62–179,53)	64,48 (32,5–128,69)
IL-1 $\beta$	0,23 (0,23–1,76)*	0,5 (0,23–9,3)	10,55 (0,5–14,84)
IL-1Ra	31,32 (18,14–66,84)	51,5 (24,05–72,16)	59,84 (36,05–86,64)
IL-4	2,65 (0,8–4,42)	3,11 (1,49–4,15)	1,78 (0,73–4,0)
IL-5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
IL-13	23,82 (11,69–43,25)	25,97 (14,64–42,5)	20,34 (16,39–33,19)
IL-12	18,07 (14,42–24,36)	21,62 (14,96–29,46)	28,87 (17,13–45,80)
IFN- $\gamma$	129,28 (83,47–184,25)	151,89 (121,5–225,47)	143,1 (85,14–218,54)
IL-10	5,24 (3,0–7,13)*	4,32 (3,04–8,29)*	6,92 (5,21–15,5)
IL-17	17,37 (5,38–26,56)*	15,74 (9,9–25,58)**	41,31 (29,80–65,0)

Примечание: \* – различия от группы контроля при  $p < 0,05$ ; \*\* – различия от контроля при  $p < 0,001$ .

Таблица 3

Уровень цитокинов в кондиционных средах культур МНК, стимулированных КоНа

Цитокин	АД обострение, пг/мл (n = 24)	АД вне обострения, пг/мл (n = 24)	Группа контроля (n = 16)
IL-6	3661,2 (2053,7– 7267,3)	3854,2 (2015,6–8031,99)	6547,7 (2485,9–9031,0)
IL-1 $\beta$	630,29 (302,97–1458,6)	962,1 (617,3–1523,8)*	626,7 (502,1–831,8)
IL-1Ra	490,98 (367,26–561,7)*	539,92 (433,08–667,72)	573,4 (488,2–746,7)
IL-4	11,46 (8,56–14,77)	12,10 (9,39–14,65)	12,9 (12,5–14,7)
IL-5	26,72 (7,43–46,05)*	24,31 (11,82–42,75)*	44,8 (30,8–113,8)
IL-13	153,97 (76,28–233,13)*	168,98 (99,09–234,19)*	220,1 (164,6–440,6)
IL-12	49,7 (40,39–60,45)**	47,73 (39,92–61,56)**	85,3 (60,6–121,7)
IFN- $\gamma$	1332,9 (1004,6–2601,1)*	1633,3 (1125,1–2603,1)*	2814,7 (2235,3–4362,3)
IL-10	147,87 (84,66–238,35)*	106,15 (67,13–180,67)**	271,5 (201,5–342,9)
IL-17	193,9 (131,8–308,1)**	176,32 (121,23–299,93)*	365,6 (289,6–480,7)

Примечание: \* – различия от группы контроля при  $p < 0,05$ ; \*\* – различия от контроля при  $p < 0,001$ .

Индексы стимуляции продукции цитокинов в кондиционных средах культур МНК

Цитокин	АД обострение (n = 24)	АД вне обострения (n = 24)	Группа контроля (n = 16)
IL-6	106,01 (35–168,04)	53,16 (21,73–163,73)	76,68 (50–136,57)
IL-1β	1591,3 (647,7–5326,9)*	950,96 (148,9–3590,6)*	85,41 (28,48–1662,72)
IL-1Ra	15,17 (7,66–28,13)	11,4 (6,52–26,68)	11,5(6,04–17,72)
IL-4	5,05 (2,67–17,27)	4,02 (3,08–7,45)	8,58 (3,62–21,7)
IL-5	63,38 (14,65–1 15,13)*	47,29 (22,69–106,88)*	111,93 (77,04–2 84,49)
IL-13	5,36 (3,3–13,65)*	5,94 (3,86–11,18)*	11,67 (7,59–17,01)
IL-12	2,83 (2,17–4,03)	2,19 (1,7–3,15)	3,5 (1,7–6,09)
IFN-γ	13,58 (4–26,54)	9,6 (7,07–19,96)*	23,08 (11,58–35,86)
IL-10	33,43 (18,33–67,07)	20,65 (11,29–36,92)	23,64 (17,7–51,26)
IL-17	16,01 (7,01–33,61)	13,95 (8,23–19,31)	9,22 (6,07–16,13)

Примечание: \* – различия от группы контроля при  $p < 0,05$ ; \*\* – различия от контроля при  $p < 0,001$ .

и стимулированной митогеном секреции ряда цитокинов. Уровень спонтанной и секреции регуляторных цитокинов: IL-10 и IL-17 в обострение, а также вне обострения был значимо ниже уровня секреции в группе контроля. Также при исследовании спонтанной секреции нами зафиксирована низкая продукция провоспалительного цитокина IL-1β мононуклеарными клетками больных АД, а уровень продукции IL-5 не стимулированными МНК был ниже предела чувствительности метода, как у больных, так и в группе контроля (табл. 2).

Вне зависимости от фазы АД мы наблюдали статистически значимое, по сравнению с показателями группы здоровых доноров, снижение секреции митоген-индуцированными МНК Т-клеточных цитокинов: IL-12 и IFN-γ (Тх1), IL-5 и IL-13 (Тх2), IL-10 и IL-17 (Трег). Единственным цитокином, для которого выявлено повышение продукции стимулированными МНК у больных АД, был IL-1β (табл. 3).

В качестве дополнительной характеристики цитокинпродуцирующей активности МНК был использован индекс стимуляции продукции цитокинов, который был получен простым отношением уровня цитокина в культуре, стимулированной митогеном КонА, к его уровню в не стимулированной культуре, для каждого индивида. Индексы стимуляции для каждого цитокина в исследованных выборках приведены в таблице 4. Статистический анализ полученных данных подтвердил, что МНК больных АД при стимуляции митогеном КонА демонстрируют значимо сниженный цитокиновый ответ как Тх1-клеток – IFN-γ, так и Тх2 клеток – IL-5 и IL-13. Также независимо от активности клинических проявлений, у больных АД зафиксирована повышенная стимуляция провоспалительного цитокина IL-1β при сохранении индексов стимуляции IL-1Ra на уровне донорских значений.

При анализе концентраций цитокинов в кондиционных средах культур МНК периферической крови мы также, как и в случае с сывороточными уровнями цитокинов, не получили значимых различий от проявления симптомов АД; и в обостре-

ние, и вне обострения значения концентраций исследованных цитокинов значимо не отличались.

Обобщая полученные результаты можно сказать, что в отношении цитокинов: IL-5, IL-13 и IFN-γ у больных АД выявлены оппозитные изменения – высокие уровни в сыворотке крови и низкие в кондиционных средах стимулированных мононуклеарных клеток, на фоне повышенного уровня провоспалительных цитокинов, в частности IL-1β, что указывает на смещение цитокинового профиля в сторону провоспалительных медиаторов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленный дисбаланс регуляторных и провоспалительных цитокинов, с одной стороны, свидетельствует, что сывороточный цитокиновый фон при атопическом дерматите формируется, по всей вероятности, не за счет циркулирующего пула иммунокомпетентных клеток, а за счет продуцентов, локализованных непосредственно в очагах повреждения кожи, в пользу чего свидетельствуют и данные литературы о повышенной продукции цитокинов в «кожном окне» при атопическом дерматите [2]. С другой стороны, общая тенденция снижения продукции иммунорегуляторных цитокинов мононуклеарными клетками больных атопическим дерматитом в культуре может свидетельствовать о некоторой сниженной функциональной активности или анергии циркулирующих мононуклеаров крови при этом заболевании.

Однако, обращает на себя внимание уровень провоспалительных цитокинов, который значимо повышен (IL-1β и IL-6) в сыворотке крови больных атопическим дерматитом и в культурах стимулированных мононуклеаров (IL-1β), демонстрируя при этом невероятно высокие индексы стимуляции. Значимость провоспалительных цитокинов в патогенезе не так однозначна в настоящее время для атопического дерматита, как, например, для псориаза [6, 9], но, тем не менее, IL-1β при атопическом дерматите вполне заслуживает пристального внимания исследователей.

Важным, на наш взгляд, является факт отсутствия значимых изменений в уровне цитокинов в сыворотке и в кондиционных средах культур МНК периферической крови у больных атопическим дерматитом на фоне снижения клинических признаков заболевания в процессе терапии. Следовательно, стандартная комбинированная терапия, не включающая специфические методы иммунокоррекции, не оказывает значимого влияния на цитокиновый профиль больных АД. Особое значение имеют сохраняющиеся высокие сывороточные уровни IL-5 и IL-13, которые рассматриваются как значимые звенья патогенеза и возможные молекулы-мишени для антицитокиновой терапии атопического дерматита [7, 11].

*Работа выполнена при поддержке ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2013 годы» (ГК № 16.512.11.2245)*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Атопический дерматит: рек. для практ. врачей. — М.: Фармус Принт, 2002. — 45 с.
2. Загрешенко Д.С., Климов В.В., Денисов А.А. Цитокины «кожного окна» при атопическом дерматите // Бюл. сибир. мед. — 2009. — № 3. — С. 32–36.
3. Brandt E.B., Sivaprasad U. Th2 cytokines and atopic dermatitis // J. Clin. Cell. Immunol. — 2011. — Vol. 10. — P. 23.
4. Cantani A., Micera M. A study on 300 asthmatic children, 300 controls and their parents confirms the genetic transmission of allergy and asthma // Eur.

Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2011. — Vol. 15. — P. 1051–1056.

5. Cork M.J., Danby S.G., Vasilopoulos Y., Hadgraft J. et al. Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis // Journal of Investigative Dermatology. — 2009. — Vol. 129. — P. 1892–1908.

6. Gutman-Yassky E., Lowes M.A., Fuentes-Duculan J., Whynot J. et al. Major differences in inflammatory dendritic cells and their products distinguish atopic dermatitis from psoriasis // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — Vol. 119. — P. 2010–2017.

7. Jung T., Stingl G. Atopic dermatitis: Therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights // J. Allergy Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 122. — P. 1074–1081.

8. Machura E., Mazur B. Intracellular production of il-2, il-4, ifn-gamma, and tnf-alpha by peripheral blood cd3+ and cd4+ t cells in children with atopic dermatitis // Eur J Pediatr. — 2007. — Vol. 166, N 8. — P. 789–795.

9. Novak N., Bieber T., Leung D.Y.M. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis // J Allergy Clin Immunol. — 2003. — Vol. 112. — P. 128–139.

10. Spergel J.M. Immunology and Treatment of Atopic Dermatitis // Am. J. Clin. Dermatol. — 2008. — Vol. 9, N 4. — P. 233–234.

11. Williams H., Robertson C., Stewart A. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood // J. Allergy Clin. Immunol. — 1999. — Vol. 103. — P. 125.

12. Zeppa L., Bellini V., Posted P.L. Atopic dermatitis in adults // J. Dermatol. — 2011. — Vol. 22. — P. 40–46.

#### Сведения об авторах

**Силков Александр Николаевич** — старший научный сотрудник ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН, кандидат биологических наук (630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14; тел.: (383) 2221910; e-mail: exon@ngs.ru)

**Ковалевская-Кучерявенко Татьяна Владимировна** — врач аллерголог, отделение аллергологии клиники иммунопатологии ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН

**Фалалеева Светлана Алексеевна** — аспирант, лаборатория молекулярной иммунологии ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН

**Шевченко Юлия Александровна** — научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН, кандидат биологических наук

**Непомнящих Вера Макаровна** — заведующая отделением аллергологии клиники иммунопатологии, врач высшей категории, заслуженный врач РФ ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН

**Сенников Сергей Витальевич** — заведующий лабораторией молекулярной иммунологии ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор