

УДК 612.017.1

И.А. Пашнина, И.М. Криволапова, И.А. Тузанкина, В.А. Черешнев

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИНУКЛЕАРНЫХ АНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ*Институт иммунологии и физиологии УрО РАН (Екатеринбург)*

Обследованы 1222 пациента с подозрением на аутоиммунные заболевания соединительной ткани. У больных определяли антинуклеарные антитела в реакции непрямой иммунофлюоресценции, методами иммуноферментного анализа и иммуноблоттинга. Результаты всех использованных лабораторных тестов коррелировали друг с другом, что свидетельствует об удовлетворительной сопоставимости различных лабораторных методов. Наиболее чувствительным методом выявления антинуклеарных антител является реакция непрямой иммунофлюоресценции, что определяет актуальность ее использования для скрининга аутоиммунных заболеваний соединительной ткани. Сопоставление типов свечения в иммунофлюоресцентном тесте и результатов иммуноблоттинга показало, что для каждого типа свечения характерен определенный набор аутоантител, выявляемых методом иммуноблоттинга. Однако одни и те же антитела могут обнаруживаться при различных типах флюоресценции, что затрудняет однозначную интерпретацию результатов иммунофлюоресцентного теста. Наиболее часто выявляемыми аутоантителами оказались антитела к Ro-52, которые выявлялись при всех типах флюоресценции, а также при отсутствии таковой.

Ключевые слова: антинуклеарные антитела, аутоиммунные заболевания

APPLICATION OF DIFFERENT LABORATORY METHODS FOR ANTINUCLEAR AUTOANTIBODIES INVESTIGATION IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE CONNECTIVE TISSUE DISEASES

I.A. Pashnina, I.M. Krivolapova, I.A. Tuzankina, V.A. Chereshev

Institute of Immunology and Physiology, Urals Branch of the Russian Acad. Sci., Yekaterinburg

1222 patients with suspicion of different autoimmune connective tissue diseases are investigated. Antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence reaction, by methods of ELISA and immunoblotting were determined. Laboratory tests results correlated with each other that testifies to satisfactory comparability of different laboratory methods. The most sensitive method for detection of antinuclear antibodies is indirect immunofluorescence. This is a preferable method for screening of autoimmune connective tissue diseases. At comparison of luminescence types in immunofluorescence test and results of immunoblotting was shown that for each type of a luminescence the set of antibody, revealed by immunoblotting, was characteristic. However, the same antibodies can be found in various types of fluorescence that complicates unequivocal interpretation of immunofluorescence test results. Antibodies to Ro-52 were most often found in all types of fluorescence, and also in the absence of that.

Key words: autoantibodies, autoimmune diseases

В настоящее время по разным оценкам совокупная встречаемость аутоиммунных заболеваний соединительной ткани составляет от 10 до 20 %, а вклад в общую инвалидность — до 10 %. Аутоиммунные заболевания ухудшают качество жизни пациентов и часто приводят к тяжелой, обычно пожизненной инвалидизации. Это обуславливает актуальность разработки лабораторных тестов для ранней диагностики данной патологии. Наиболее широкой группой нозологий среди аутоиммунных заболеваний являются заболевания соединительной ткани, основными диагностическими маркерами которых являются аутоантитела, прежде всего антинуклеарные. Антинуклеарные антитела (АНА) представляют собой семейство аутоантител, связывающихся с рибонуклеиновыми кислотами, и ассоциированными с ними белками. Они встречаются более чем у 90 % больных с диффузными болезнями соединительной ткани, а также могут быть обнаружены при множестве других аутоиммунных, инфекционных, воспалительных

и онкологических заболеваний [1]. Результаты определения АНА входят в число диагностических критериев многих системных ревматических заболеваний и в ряде случаев могут иметь прогностическое значение, а также применяться для оценки активности аутоиммунного процесса и мониторинга терапии.

В настоящее время для определения антинуклеарных антител используется широкий спектр лабораторных методов, результаты которых не всегда совпадают, так как тест-системы различаются по антигенным субстратам, используемым в их конструкции, по спектру определяемых антител. Наиболее широко распространенным методом для скрининга является определение антинуклеарного фактора (АНФ) в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ). Этот метод позволяет регистрировать широкий спектр АНА, в отношении антигенной специфичности которых можно ориентироваться по типам свечения в РНИФ. Для определения специфичности обнаруженных анти-

тел требуются дополнительные методы, такие как ИФА и иммуноблоттинг.

Целью исследования явился сравнительный анализ результатов определения антинуклеарных антител различными лабораторными методами у пациентов с подозрением на аутоиммунные заболевания соединительной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 1222 пациента с подозрением на аутоиммунные заболевания соединительной ткани в возрасте от 2 до 70 лет. У больных определяли: антинуклеарный фактор (АНФ) в реакции непрямой иммунофлюоресценции на Нер-2 клетках (Euroimmun, Германия); комплекс из 20 экстрагируемых антинуклеарных антител методом ИФА (ЭНА, Orgentec, Германия); антинуклеарные антитела к отдельным антигенам (U1-RNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, Ro-52, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, CENP-B, PCNA, ds-DNA, нуклеосомы, гистоны, Rib-P, AMA-M2) методом иммуноблоттинга (АНА-блоттинг, Euroimmun, Германия). Для математической обработки данных использован метод корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных, полученных при использовании различных методов определения АНА, была выявлена прямая корреляционная связь между результатами всех лабораторных тестов (табл. 1), что свидетельствует об удовлетворительной сопоставимости различных лабораторных методов. Однако полное их совпадение невозможно, поскольку технологические приемы при изготовлении тест-систем могут по-разному изменять структуру используемого антигена, что обуславливает их различную чувствительность и специфичность. Кроме того, спектр антител, определяемых в рамках разных методов, также может различаться. Так, использованный в работе вариант иммуноблоттинга, позволяет определить АНА к 15

различным антигенам, а при определении АНФ возможно выявление множества типов свечения, каждый из которых, в свою очередь, может быть обусловлен наличием большого количества различных антител. Это обуславливает необходимость применения комплекса лабораторных методов для определения АНА, что позволяет получить более полную и достоверную информацию.

Одновременное определение АНА тремя лабораторными методами (АНФ, ЭНА, АНА-блоттинг) было проведено 235 пациентам. Совпадение положительных результатов всех трех лабораторных тестов наблюдалось примерно у одной трети пациентов (табл. 2). Еще треть пациентов имели положительные результаты только при определении АНФ иммунофлюоресцентным методом. Попарное сочетание повышенных уровней АНА, определенных различными методами, выявлялось примерно в равной доле случаев для всех комбинаций методов и не превышало 10 %. Наиболее чувствительным лабораторным тестом при выявлении АНА явилась реакция непрямой иммунофлюоресценции с использованием клеточной линии Нер-2, поскольку число положительных результатов при применении этого метода было наиболее высоким. Это обусловлено использованием целых клеток и их минимальной обработкой в процессе приготовления субстрата реакции. Чувствительность данного теста служит основанием для его использования в качестве скрининга.

Применение в качестве субстрата стандартизованных Нер-2 клеток позволяет достоверно описать различные типы свечения ядра, где характер флюоресценции отражает присутствие различных типов АНА, в определенной степени специфичных для различных аутоиммунных заболеваний. Определение антинуклеарных антител в РНИФ с описанием типа свечения является значимым для выбора и применения других лабораторных методов, уточняющих спектр АНА, присутствующих

Таблица 1

Результаты определения АНА различными методами

	Сравниваемые методы		
	АНФ – ЭНА	АНФ – АНА-блоттинг	ЭНА – АНА-блоттинг
Количество человек, <i>n</i>	1222	490	249
Коэффициент корреляции, <i>r</i>	0,54	0,39	0,49
Уровень вероятности, <i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,01

Таблица 2

Совпадение результатов определения АНА различными лабораторными методами

Методы	Результаты лабораторных методов							
	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
АНФ	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
ЭНА	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
АНА-блоттинг	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)
%	28	7	7	6	33	5	7	7

Примечание: (-) – отрицательные результаты теста, (+) – положительные результаты теста.

в сыворотке больных. Однако не всегда характер флюоресценции в РНИФ четко совпадает с результатами «расшифровывающих» лабораторных методов. Кроме того, существуют типы свечения, клиническое значение которых не установлено. Это обуславливает актуальность сопоставления флюоресцентных паттернов с результатами уточняющих тестов.

При одновременном определении АНА методами РНИФ и иммуноблоттинга выявлено, что из 466 исследованных сывороток позитивными по АНФ были 368 (79 %), из которых, в свою очередь, 236 образцов (64 %) имели положительные результаты при проведении иммуноблоттинга. Наиболее часто встречавшимися типами флюоресценции были гомогенный и гранулярный типы, самым редким оказался центромерный тип свечения (Таблица 3). У пациентов, имевших положительные результаты иммуноблоттинга, в 50 % случаев были обнаружены 2 и более разновидностей антител. При проведении иммунофлюоресцентного теста случаи сочетания различных типов свечения в одном образце сыворотки в целом составили 14 %.

Из 135 человек, у которых выявлялся гомогенный тип свечения, положительные результаты в блоттинге были получены у 52 % больных (табл. 3). При этом наиболее часто выявлялись антитела к двуспиральной ДНК, нуклеосомам и гистонам. Гомогенный тип флюоресценции считается характерным для присутствия в сыворотке крови антител к двуспиральной ДНК и гистонам, являющихся компонентами нуклеосом – основных структурных единиц диффузного хроматина [1]. Данный тип характерен для больных с системной красной волчанкой, однако может встречаться и при других заболеваниях, в частности, у детей с ювенильными артритами он наблюдался примерно в половине случаев [2,11]. Однако существуют данные, что при этом типе почти также часто могут встречаться антитела к SS-A и SS-B антигенам [10]. Действительно, у обследованных нами пациентов с гомогенным типом свечения, антитела к SS-A, SS-B

и Ro-52 по частоте встречаемости были сравнимы с антителами к гистонам (Таблица 3). Также с большой частотой определялись антитела к АМА-M2, которые обычно связывают с цитоплазматическим типом свечения. У 10 пациентов из данной группы действительно наблюдалось сочетание гомогенного и цитоплазматического свечения, однако лишь у 2 из них были выявлены антитела к АМА-M2, в остальных 8 случаях выявление этих антител не было подкреплено цитоплазматическим паттерном флюоресценции. Еще у трех пациентов присутствовало сочетание гомогенного и нуклеолярного типов свечения, но результаты блоттинга были отрицательные. В единственном случае сочетания гомогенного и центромерного типов свечения у пациента были выявлены антитела к центромерам в иммуноблоттинге.

При гранулярном типе флюоресценции положительные результаты иммуноблоттинга выявлены у 57 % больных. Гранулярный тип окрашивания ядра является наиболее часто встречающимся и наименее специфичным для конкретных заболеваний. Он часто встречается у пациентов с синдромом Шегрена, ревматоидным артритом, ювенильными артритами и целом ряде других аутоиммунных заболеваний [6, 8]. К основным антигенам, присутствие аутоантител к которым обуславливает гранулярный тип свечения, относят RNP, SS-A и SS-B [5], также довольно часто встречаются Sm и PCNA [1]. Все перечисленные антитела присутствовали в исследованных сыворотках при гранулярном типе флюоресценции с высокой частотой, однако лидирующую позицию занимали антитела к Ro-52 (табл. 3). Кроме того, нередко были антитела к dsDNA и к PM-Scl, обычно ассоциируемые с гомогенной флюоресценцией ядра. Более того, у 9 пациентов с гранулярным типом свечения были обнаружены антитела к Jo-1 и также у 9 – антитела к АМА-M2, характерные для цитоплазматического типа флюоресценции. И лишь у двух больных из девяти с антителами к АМА-M2 была выявлена флюоресценция цитоплазмы в РНИФ. Помимо последних

Таблица 3
Количество человек с положительными результатами определения АНА методом иммуноблоттинга среди пациентов, имевших различные результаты определения аутоантител в РНИФ

Результат/Тип свечения в РНИФ	n	Число пациентов с положительными результатами блоттинга, всего	RNP/Sm	Sm	SS-A	SS-B	Ro-52	Scl-70	PM-Scl	Jo-1	CENP-B	PCNA	dsDNA	Нуклеосомы	Гистоны	Rib-P	АМА-M2	
Отрицательный результат РНИФ	98	27	2	2	4	1	9	3	3	3	2	1	3	1	1	0	3	
Положительный результат РНИФ	Гомогенный	135	70	4	7	11	11	10	5	1	2	4	1	19	18	12	3	10
	Гранулярный	146	83	23	9	23	18	29	3	10	9	5	2	12	5	3	3	9
	Нуклеолярный	25	14	1	1	1	2	5	3	1	0	1	0	3	0	0	1	0
	Центромерный	17	13	3	0	1	0	6	0	0	0	12	0	1	2	0	0	0
	Цитоплазматический	45	29	2	0	0	6	8	1	2	0	2	1	5	0	0	0	15
Всего	466	245	35	19	42	38	67	15	17	14	26	5	43	26	16	7	31	

двух еще 12 человек имели сочетание гранулярного и цитоплазматического типа свечения, результаты иммуноблоттинга у них были отрицательные.

Антигены ядрышка могут выступать в качестве мишеней АНА и обуславливать нуклеолярный (ядрышковый) тип свечения. Его выявление характерно для склеродермии и ее разновидностей, а также для полимиозита и дерматомиозита. Данный тип флюоресценции определяется у больных при наличии антител к таким компонентам ядрышка как РНК-полимераза 1, U3-RNP/фибрилярин, РМ/ScI [1]. Кроме того, следует отметить большую частоту выявления антител к антигенам SS-A и SS-B при ядрышковом типе свечения [10]. У обследованных нами пациентов с этим типом флюоресценции все перечисленные антитела встречались, но чаще всего обнаруживались антитела к Ro-52 (табл. 3). Кроме того, у трех пациентов присутствовали антитела к ScI-70 (ДНК-топоизомераза-I), которые наряду с гомогенным типом флюоресценции могут приводить к появлению нуклеолярного свечения, так как наибольшая концентрация этого фермента наблюдается именно в ядрышках. В целом одновременное выявление антител с помощью обоих использованных методов наблюдалось более чем у половины больных. У трех человек из группы с нуклеолярным типом свечения выявлено сочетание с цитоплазматическим, однако соответствующие антитела методом блоттинга обнаружены не были.

Самым редким у обследованных больных оказался центромерный тип свечения, при котором выявлено наибольшее совпадение с результатами блоттинга. Это относится как к общему совпадению положительных результатов обоих методов, так и к тому факту, что у более чем двух третей больных были выявлены антитела к центромерам методом блоттинга (табл. 3). Известно, что центромерное иммунофлюоресцентное окрашивание отмечается у больных при появлении антител к центромерам хромосом [3, 7]. Однако, в работе I. Peene et al., при обследовании пациентов с данным типом флюоресценции, показано присутствие антител к SS-A и SS-B антигенам [4]. В исследованных нами сыворотках с флюоресценцией центромер антитела к SS-A обнаружены только у одного человека, а к SS-B не выявлялись вообще. Как и во всех остальных выборках, частота встречаемости антител Ro-52 была довольно высока (у одной трети пациентов). Антицентромерные антитела характерны для CREST-варианта системной склеродермии, и могут обнаруживаться в сыворотке больных за несколько лет до появления клинических симптомов, что позволяет рассматривать их выявление в качестве предиктора заболевания. Так у обследованного нами мальчика с направляющим диагнозом «ювенильный ревматоидный артрит» и преимущественно суставной симптоматикой были выявлены высокие титры антител к центромерам методами РНИФ и блоттинга. Это позволило заподозрить у него склеродермию, что и было подтверждено позднее при дополнительном обследовании и появлении развернутой клинической картины.

Термин «антинуклеарные антитела» в отношении антител, определяемых в РНИФ, не вполне точен, поскольку традиционно в эту группу включены и антитела к антигенам цитоплазмы, выявляемые на субстрате Нер-2-клеток. Из 45 человек, у которых определялся цитоплазматический тип свечения, две трети пациентов имели положительные результаты иммуноблоттинга (табл. 3), из которых, в свою очередь, наиболее частыми были антитела к АМА-М2 (около половины всех позитивных результатов). Аутоантитела к митохондриальному пируватдегидрогеназному комплексу (АМА-М2) считаются наиболее характерными для первичного билиарного цирроза [1], однако мы обнаруживали данные антитела и при других диагнозах: при аутоиммунном гепатите, синдроме Шегрена, волчанке. В частности, у обследованной нами девочки с системной красной волчанкой, помимо гомогенного типа свечения в РНИФ, неоднократно выявлялся цитоплазматический тип свечения и антитела к АМА-М2 в блоттинге. Пациентка наблюдалась в течение 5 лет, в том числе неоднократно консультирована гастроэнтерологом, однако признаков поражения печени не обнаружено.

Цитоплазматический тип свечения также может быть обусловлен присутствием антител к тРНК-синтетазам, в частности Jo-1 (цитоплазматическая гистидил-тРНК-синтетаза), которые характерны для полимиозита, однако последние не были выявлены методом иммуноблоттинга (табл. 3). Обращает внимание, что в группе больных с цитоплазматическим типом флюоресценции нередко обнаруживались антитела к Ro-52, SS-B и дсДНК при отсутствии ядерного свечения.

Следует отметить, что титры антител, определяемые различными лабораторными методами, не всегда совпадали. Например, у пациента с первичным билиарным циррозом методом блоттинга выявлен высокий уровень антител к АМА-М2 (3+), а в РНИФ наблюдалось цитоплазматическое свечение лишь в умеренном титре (1/320). У другого больного был обнаружен гранулярный тип свечения в крайне высоком титре (1/40960), тогда как в блоттинге получен лишь сомнительный результат присутствия антител к нативной ДНК.

При отрицательных результатах иммунофлюоресцентного теста, выявление аутоантител методом блоттинга было наименьшим (табл. 3), что вполне закономерно. Однако положительные результаты в блоттинге все же присутствовали, и безусловным лидером оказались антитела к Ro-52. В целом спектр обнаруженных антител в большей степени напоминал результаты блоттинга при гранулярном типе свечения. Выявление антител методом иммуноблоттинга при отрицательных результатах РНИФ, а также при типах свечения в РНИФ, не характерных для данной разновидности антител, свидетельствует о том, что конструктивные особенности тест-систем имеют значение для связывания антител с антигенным субстратом.

Обращает на себя внимание высокая частота выявления антител к Ro-52 при всех типах флю-

оресценции, а также при отрицательных результатах РНИФ. В целом, это были наиболее часто встречавшиеся антитела (табл. 3). Белок Ro-52 связан с рибонуклеопротеином SS-A, образуя комплекс SS-A/Ro. Сыворотки, позитивные по антителам к SS-A, могут дополнительно иметь антитела к Ro-52, но иногда встречаются реакции антител, присутствующих в сыворотке крови больных, только с Ro-52 [1]. Данные антитела не являются специфичными для каких-либо аутоиммунных заболеваний, так как могут обнаруживаться при различной аутоиммунной патологии [4, 9]. Считается, что антитела к этому белку в большей степени характерны для гранулярного типа свечения. Однако их частое выявление в блоттинге в сочетании с другими типами флюоресценции в РНИФ, а также при отрицательных результатах РНИФ, может свидетельствовать об отсутствии четкой взаимосвязи между анти-Ro-52 и гранулярным паттерном. Указанное несоответствие также может быть вызвано либо низкой чувствительностью иммунофлюоресцентного теста с использованием в качестве субстрата Нер-2-клеток в отношении этих антител, либо недостаточной специфичностью метода иммуноблоттинга. Возможно, соответствующий антиген часто утрачивается или претерпевает значительные конформационные изменения при изготовлении тест-систем на основе Нер-2-клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сопоставление результатов определения антиядерных антител методами РНИФ, ИФА и блоттинга показало, что, несмотря на неполное совпадение, результаты использованных тестов согласуются между собой, что подтверждается выявленными корреляционными взаимосвязями. Наиболее чувствительным методом выявления АНА является реакция непрямой иммунофлюоресценции, что определяет актуальность ее использования для скрининга аутоиммунных заболеваний соединительной ткани. Сопоставление типов свечения в иммунофлюоресцентном тесте и результатов иммуноблоттинга позволяет уточнить антигенную специфичность антител, выявленных методом РНИФ. Показано, что для каждого типа флюоресценции характерен определенный набор аутоантител, выявляемых методом иммуноблоттинга. Однако одни и те же антитела могут выявляться при различных типах свечения в РНИФ, что затрудняет однозначную трактовку результатов иммунофлюоресцентного теста. Наиболее часто обнаруживаемыми аутоантителами

оказались антитела к Ro-52, которые выявлялись при всех типах флюоресценции, а также при отрицательных результатах РНИФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. — СПб.: Человек, 2010. — 272 с.
2. Пашнина И.А. Анализ результатов определения антиядерных антител различными лабораторными методами // Вестн. уральской мед. акад. науки. — 2011. — № 2/1. — С. 186 — 187.
3. Bernstein R.M., Steigerwald J.C., Tan E.M. Association of antinuclear and antinucleolar antibodies in progressive systemic sclerosis // Clin. exp. Imm. — 1982. — Vol. 48. — P. 43 — 51.
4. Brouwera R., Hengstman G.J.D., Vree Egberts W., Ehrfeldt H. et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis // Ann. Rheum. Dis. — 2001. — Vol. 60. — P. 116 — 123.
5. Dellavance A., Viana V.S.T, Leon E.P., Bonfa E.S.D.O. et al. The clinical spectrum of antinuclear antibodies associated with the nuclear dense fine speckled immunofluorescence pattern // The Journal of Rheumatology. — 2005. — Vol. 32. — P. 2144 — 2149.
6. Meilof J.F, Smeenk R.J. Autoantibodies and their target antigens in Sjögren's syndrome // Neth. J. Med. — 1992. — Vol. 40, N 3 — 4. — P. 140 — 147.
7. Moroi Y., Peebles C., Fritzler M.J., Steigerwald J. et al. Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera (antinuclear antibody/chromosome) // Medical Sciences Proc. Natl. Acad. Sci. — 1980. — Vol. 3. — P. 1627 — 1631.
8. Nishimura S., Nishiya K., Hisakawa N., Chikazawa H. et al. Positivity for antinuclear antibody in patients with advanced rheumatoid arthritis // Acta Med. Okayama. — 1996. — Vol. 50, N 5. — P. 261 — 265.
9. Parker J.C., Burlingame R.W., Bunn C.C. Prevalence of antibodies to Ro-52 in a serologically defined population of patients with systemic sclerosis // J. Autoimmune Diseases. — 2009. — Vol. 6. — P. 1740 — 2557.
10. Peene I., Meheus L., Veys E.M., De Keyser F. Detection and identification of antinuclear antibodies (ANA) in a large and consecutive cohort of serum samples referred for ANA testing // Ann Rheum Dis. — 2001. — Vol. 60. — P. 1131 — 1136.
11. Shin J.I., Kim K.H., Chun J.K., Lee T.J. et al. Prevalence and patterns of anti-nuclear antibodies in Korean children with juvenile idiopathic arthritis according to ILAR criteria // 2008. — Vol. 37, N 5. — P. 348 — 351.

Сведения об авторах

Пашнина Ирина Александровна — научный сотрудник института иммунологии и физиологии УрО РАН, кандидат биологических наук (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106; тел.: +79226004686; e-mail: irina_pashnina@mail.ru)
Криволапова Ирина Михайловна — младший научный сотрудник института иммунологии и физиологии УрО РАН
Тузанкина Ирина Александровна — ведущий научный сотрудник института иммунологии и физиологии УрО РАН, доктор медицинских наук, профессор
Черешнев Валерий Александрович — директор института иммунологии и физиологии УрО РАН, академик РАН и РАМН, доктор медицинских наук, профессор