

## ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025



<https://elibrary.ru/jlxzmo>

Сновская М.А.<sup>1</sup>, Курбатова О.В.<sup>1</sup>, Петричук С.В.<sup>1</sup>, Жужула А.А.<sup>1</sup>, Семикина Е.Л.<sup>1,2</sup>,  
Мурашкин Н.Н.<sup>1</sup>, Макарова С.Г.<sup>1,2</sup>, Фисенко А.П.<sup>1</sup>

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ АУТОИММУННОГО КОМПОНЕНТА ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, 119991, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, 119435, Москва, Россия

*Изучение аутоиммунного компонента воспаления у детей с аллергическими заболеваниями остается малоизученной областью. Исследование механизмов повреждения тканей при аллергопатологии может дать ответ на вопрос о различиях в тяжести течения заболевания. Выявление антинуклеарных антител крайне ограниченно применяется при обследовании пациентов с аллергическими заболеваниями.*

**Цель работы:** изучить частоту выявления положительного антинуклеарного фактора и оценить его значимость у детей с различными аллергическими заболеваниями.

**Материал и методы.** Титр и тип свечения АНФ методом реакции непрямой иммунофлюоресценции - РНИФ (HEp-2, Aeskuslides) определены у 46 здоровых детей (группа сравнения) и у 262 детей с аллергопатологией: атопический дерматит (АтД), аллергический ринит (АР), бронхиальная астма (БА), сочетание АтД с АР, АтД с БА.

**Результаты.** У пациентов с аллергиями значимо чаще выявлялся АНФ по сравнению с группой сравнения (58,8 % и 10,9 %). В группе АР обнаружено 42,2 % случаев положительного АНФ, преимущественно АС-2, АС-4, АС-19 паттерны. В группе АтД - 56,9 %, преобладали АС-2, АС-4, АС-19 паттерны. В группе АтД+АР - 56,6%, преимущественно АС-4, АС-9, АС-19 паттерны. В группе БА - 63,2 %, преобладали АС-2, АС-4, АС-9, АС-19. В группе АтД+БА - 71,4 %, паттерны АС-1, АС-2, АС-4, АС-7, АС-9, АС-19. Паттерн АС-4 характерен для пациентов с АтД, АС-2, АС-7 и АС-9 – для детей с БА. У детей сочетающихся АтД и БА обнаружено наибольшее число случаев АС-1, АС-2, АС-7, АС-9, АС-19. Тяжелое течение, распространенная форма АтД ассоциированы с повышенной частотой положительного АНФ.

**Заключение.** АНФ встречается у более 50 % детей с аллергопатологией, его частота зависит от типа и тяжести аллергического заболевания. У детей с сочетанием АтД и БА наблюдается наибольшее число случаев АНФ. РНИФ является важным диагностическим методом выявления аутоиммунного компонента воспаления у пациентов с аллергическими заболеваниями.

**Ключевые слова:** дети; бронхиальная астма; атопический дерматит; аллергический ринит; аутоантитела; антинуклеарный фактор; непрямая иммунофлюоресценция

**Для цитирования:** Сновская М.А., Курбатова О.В., Петричук С.В., Жужула А.А., Семикина Е.Л., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Фисенко А.П. Выявление аутоиммунного компонента воспаления у пациентов с различными аллергическими заболеваниями методом непрямой иммунофлюоресценции. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70(11): 747-756.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-747-756>

EDN: JLXZMO

**Для корреспонденции:** Сновская Марина Андреевна, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии; e-mail: [snows@inbox.ru](mailto:snows@inbox.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 25.04.2025

Принята к печати 08.10.2025

Опубликовано 01.11.2025

Snovskaya M.A.<sup>1</sup>, Kurbatova O.V.<sup>1</sup>, Petrichuk S.V.<sup>1</sup>, Zhuzhula A.A.<sup>1</sup>, Semikina E.L.<sup>1,2</sup>, Murashkin N.N.<sup>1</sup>,  
Makarova S.G.<sup>1,2</sup>, Fisenko A.P.<sup>1</sup>

### USING MODERN LABORATORY DIAGNOSTICS METHODS TO IDENTIFY THE AUTOIMMUNE COMPONENT OF INFLAMMATION IN CHILDREN WITH VARIOUS ALLERGIC DISEASES

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Institution «National Medical Research Center for Children's Health» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119435, Moscow, Russia

*The study of the autoimmune component of inflammation in children with allergic diseases remains a poorly understood area. Research into the mechanisms of tissue damage at allergic pathology may provide an answer to the question of differences in the severity of these diseases. However, detection of antinuclear antibodies is extremely rarely used in the examination of patients with allergic diseases.*

**The aim** was to study the frequency of positive antinuclear factor and assess its significance in children with various allergic diseases.

**Material and methods.** The titer and type of ANF were determined by the IIFR (HEp-2, Aeskuslides) in 46 healthy children (comparison group) and 262 children with allergic pathology: atopie dermatitis (AD), allergic rhinitis (AR), bronchial asthma (BA), a combination

of AD with AR, AD with AD.

**Results.** ANF was significantly more often detected in patients with allergies compared to the comparison group (58.8 % and 10.9 %). Positive ANF cases were found in the AR group in 42.2 %, mainly AC-2, AC-4, and AC-19 patterns. In the AD group - 56.9 %, AC-2, AC-4 and AC-19 patterns prevailed. In the AD+AP group - 56.6 %, mainly AC-4, AC-9, AC-19 patterns. In the BA group - 63.2 %, AC-2, AC-4, AC-9 and AC-19 prevailed. In the AD+BA group, 71.4 %, patterns AC-1, AC-2, AC-4, AC-7, AC-9, AC-19. The AC-4 pattern is typical for patients with AD, while AC-2, AC-7, and AC-9 are typical for children with BA. The greatest number of cases of AC-1, AC-2, AC-7, and AC-19 were found in children with AD and BA. A severe course and a common form of AD are associated with an increased frequency of positive ANF.

**Conclusion.** ANF occurs in more than 50 % of allergic children. Its frequency depends on the type and severity of the allergic disease. Children with a combination of AD and BA have the highest number of the positive ANF. IIFR is an important diagnostic method for detecting the autoimmune component of inflammation in patients with allergic diseases.

**Keywords:** children; bronchial asthma; atopic dermatitis; allergic rhinitis; autoantibodies; antinuclear factor; indirect immunofluorescence

**For citation:** Snovskaya M.A., Kurbatova O.V., Petrichuk S.V., Zhuzhula A.A., Semikina E.L., Murashkin N.N., Makarova S.G., Fisenko A.P. Detection of the autoimmune component of inflammation in patients with various allergic diseases by indirect immunofluorescence. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (11): 747-756 (in Russ.)  
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-11-747-756>  
EDN: JLXZMO

**For correspondence:** Snovskaya M.A, MD, cand. sci. (med.); Leading Research Associate, laboratory of experimental immunology and virusology; e-mail: [snovs@inbox.ru](mailto:snovs@inbox.ru)

**Information about authors:**

Snovskaya M.A., <https://orcid.org/0000-0002-5263-6743>;  
Kurbatova O.V., <https://orcid.org/0000-0002-9213-5281>;  
Petrichuk S.V., <https://orcid.org/0000-0003-0896-6996>;  
Zhuzhula A.A., <https://orcid.org/0000-0002-6292-7229>;  
Semikina E.L., <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>;  
Murashkin N.N., <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>;  
Makarova S.G., <https://orcid.org/0000-0002-3056-403X>;  
Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>.

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 25.04.2025

Accepted 07.10.2025

Published 00.11.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) представляют собой разнообразную группу заболеваний, характеризующихся повреждающими иммунными реакциями, направленными на собственные антигены [1]. АИЗ затрагивают 5–8 % популяции, причем в последнее время наблюдается их рост и среди детского населения [2, 3].

Антинуклеарные антитела (АНА) являются одними из сывороточных биомаркеров развития у пациентов аутоиммунных реакций [4]. Показана их связь с социально-демографическими факторами [5], генетическими факторами [6] и воздействием окружающей среды, включая инфекции, лекарственные препараты, органические и неорганические химические вещества, токсины [7, 8]. Существует много типов АНА и их специфических мишней, одни описаны как более значимые клинически, чем другие при диагностике системных аутоиммунных ревматоидных заболеваний (САРЗ) [9].

Атопические заболевания, имеющие в патогенезе иммунные механизмы, тем не менее, не относят к системным аутоиммунным заболеваниям. Наличие атопии не исключает возможность срыва иммунологической толерантности к собственным антигенам и появления аутоагgressивных антител и клеточных клонов [10, 11]. Мировые исследования показывают в ряде случаев появление аутоантител к белку DFS-70 у пациентов с атопическим дерматитом, бронхиальной астмой [12].

Для диагностики аутоиммунных заболеваний широко применяют реакцию непрямой иммунофлюо-

ресценции (РНИФ, позволяющую выявить антитела к структурам клетки ядерным, мембранным и цитоплазматическим [14]. Метод основан на применении в качестве субстрата реакции клеточной линии НЕр-2 (ATCC ref.no. CCL-23), полученной из аденокарциномы горлани человека. Неороговевающие плоские эпителиоциты обладают крупным ядром, несут все антигены человека, к которым возможно образование аутоантител. Часть клеток находится в состоянии митоза, что позволяет обнаружить антитела к антигенам, экспрессирующимся только при делении клетки. Распределение антигенов внутри клетки определяет тип флюоресцентного свечения - антинуклеарный фактор (АНФ), позволяющий судить о спектре АНА, присутствующих у пациента [9]. Антитела пациента, инкубированные с клетками НЕр-2 образуют комплекс со специфичными антигенами, выявляемый с помощью моноклональных антител (anti-hu-IgG), конъюгированных с флюоресцентным красителем (FITC). Комплекс «антigen клетки - антитело пациента - моноклональное антитело - флюорохром» обнаруживается по характерному свечению при люминесцентной микроскопии, появление которого отражает не только факт наличия аутоантител, но и позволяет сделать предположение о мишениях аутоагgressии. Описаны ассоциации определенных типов флюоресцентного свечения с выявлением аутоантител той или иной специфичности [13, 14].

Преимущество РНИФ состоит в том, что она позволяет выявить антитела, образовавшиеся против антиге-

нов АНА, представляющих собой конформационные, нестабильные или комплексные белковые или рибонуклеопротеиновые структуры, которые невозможно выделить для проведения иммуноферментного анализа (ИФА) или иммуноблота (ИБ) [14]. Используется как визуальная оценка паттернов флюоресценции (микроскопия), так и стандартизованная автоматизированная методика для фиксации и анализа изображения (анализатор HELIOS, AESKU Diagnostics, Германия).

Выявление АНА важно в диагностике системной красной волчанки (СКВ), системного склероза (СС), синдрома Шегрена (СШ), аутоиммунных миозитов (АИМ), аутоиммунных заболеваний печени и других патологий [15].

Остается недостаточно изучена диагностическая значимость определения АНА у детей с аллергическими болезнями. Атопические заболевания развиваются преимущественно по  $\text{Th}_2$ -механизму с переключением синтеза антител с IgG на IgE и развитием хронического аллергического воспаления в тканях органов-мишеней. Отмечается вовлеченность в иммунный ответ на аллергены и иных клеточных популяций, в том числе  $\text{Th}_{17}$ -лимфоцитов,  $\text{T}_{\text{reg}}$  и клеток памяти [11].

Хроническое воспаление при аллергопатологии, самоподдерживающееся, длительно текущее, приводящее к значительной деструкции тканей, вовлекает все большее количество участников иммунного ответа в очаг воспаления и приводит к повышению риска срыва иммунологической толерантности к собственным антигенам.

В связи с вышеизложенным актуальным является изучение вопроса о наличии аутоиммунного компонента воспаления и его значимости для пациентов с атопией.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** изучить частоту выявления положительного антинуклеарного фактора и оценить его значимость у детей с различными аллергическими заболеваниями.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое сравнительное ретроспективное исследование наличия аутоиммунного компонента воспаления у пациентов с аллергическими заболеваниями. В ходе исследования осуществлён ретроспективный сбор и анализ данных; медицинского вмешательства не проводилось. Оценены истории болезни и результаты обследования 262 детей в возрасте от 6 месяцев до 17,9 лет.

**Критерии включения:** наличие у пациента атопического дерматита или аллергического ринита, или атопической бронхиальной астмы, или их сочетания, подтверждённого в соответствии с принятыми стандартами диагностики; наличие IgE-опосредованной сенсибилизации, установленной методом ИФА; подписанное законными представителями пациента добровольное информированное согласие о проведении обследования.

**Критерии исключения:** наличие у пациента аутоиммунного заболевания (СКВ, системная склеродермия, дерматомиозит, ювенильный юношеский артрит, болезнь Крона, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный тиреоидит, псориаз и др.), генетического заболевания, хронической и/или остропротекающей инфекции на момент

Таблица 1  
Характеристика обследованных пациентов

Группа	Число пациентов	Возраст, годы (Медиана [25;75 процентиль])	Пол, мальчики / девочки
ГС	46	6,95 [3,82; 10,10]	27/19
АР	45	8,80 [6,51;13,09]	34/11
БА	57	9,80 [7,16;14,00]	34/23
АтД	51	6,05 [2,00;9,69]	24/27
АтД+АР	53	8,68 [4,44;12,20]	33/20
АтД+БА	56	9,25 [5,51; 12,69]	37/19

проведения исследования; терапия генно-инженерными биологическими препаратами; отсутствие информированного согласия на проведение исследования.

**Этическая экспертиза.** Протокол № 6 от 19.06.2025 заседания локального независимого этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»: на основании консенсуса принято решение «Одобрить» материалы статьи «Использование современных методов лабораторной диагностики для идентификации аутоиммунного компонента воспаления у детей с различными аллергическими заболеваниями» для публикации в журнале «Клиническая лабораторная диагностика».

**Дизайн исследования.** Пациенты, вошедшие в исследование, разделены на пять групп в зависимости от аллергического заболевания и их сочетания: дети с атопическим дерматитом (АтД), не имеющие респираторных симптомов аллергии (группа АтД) – 51 ребенок; дети с АтД и аллергическим ринитом (АР) (группа АтД+АР) – 53 ребенка; с АтД и атопической бронхиальной астмой (БА) (группа АтД+БА) – 56 детей; с АР без АтД (группа АР) – 45 детей; с атопической БА без АтД (группа БА) 57 детей. Здоровые дети без аллергопатологии составили группу сравнения (ГС) – 46 детей. Данные о пациентах представлены в табл. 1.

Оценка степени тяжести аллергического ринита проведена на основании выраженности симптомов и их влияния на качество жизни пациента согласно клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения Российской Федерации и с применением шкалы общей оценки назальных симптомов – Total Nasal Symptom Score (TNSS). В зависимости от этиологического фактора выделяли сезонный (САР), круглогодичный аллергический ринит (КАР) или их сочетание (КАР+САР).

У пациентов с атопическим дерматитом для оценки тяжести течения заболевания использована шкала SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis). Оценивали объем поражения кожного покрова: локализованная форма АтД устанавливалась при поражении кожи площадью не более 5–10 %, распространенная – от 10 до 50 %.

У пациентов с БА с преобладанием аллергического компонента согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ оценены тяжесть течения заболевания и степень контроля над БА. Клинико-анамнестические данные представлены в табл. 2.

Все дети обследованы на наличие антинуклеарного фактора (АНФ) с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ). Выполнение РНИФ проводилось с помощью автоматического анализатора HELIOS (AESKU Diagnostics, Германия) с последующим анализом полученных изображений в программ-

Таблица 2

Клинико-анамнестические данные обследованных пациентов

Атопический дерматит								
Группа	Течение			Стадия			Форма	
	Легкое	Средне-тяжелое	Тяжелое	Ремиссия	Неполная ремиссия	Обострение	Локализованная	Распространенная
АтД	2	20	29	0	13	38	3	48
АтД+АР	6	17	30	8	8	37	8	45
АтД+БА	9	23	24	8	12	36	8	48
Бронхиальная астма								
Группа	Течение			Степень контроля				
	Легкое	Средне-тяжелое	Тяжелое	Контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая		
БА	37	16	4	39	13	5		
АтД+БА	33	19	4	42	6	8		
Аллергический ринит								
Группа	Течение			Форма				
	Легкое	Средне-тяжелое	Тяжелое	КАР (круглогодичный аллергический ринит)	САР (сезонный аллергический ринит)	КАР+САР		
АР	18	27	0	19	15	11		
АтД+АР	21	32	0	22	18	13		

ном обеспечении HELIOS с оценкой типа флуоресцентного свечения (паттерн) и титра АНФ. Материал исследования – сыворотка крови в объеме 10 микролитров. Исследование выполнялось в рамках назначенно-го обследования пациента при нахождении в отделении Центра.

Международная номенклатура типов свечения ядра и цитоплазмы клетки, разработанная Международной согласительной группой по типам свечения АНФ (International Consensus on ANA Patterns - ICAP), выделяет 29 типов свечения, обозначающихся буквенно-цифровым кодом АС (anti-cell pattern) от АС-1 до АС-29. Принято выделять три основных группы паттернов флюоресценции: ядерные, цитоплазматические, митотические. Каждый из типов АС отражает появление антител, способных связаться с определенной структурой клетки.

Титр АНФ используется для определения наибольшего разведения сыворотки пациента, при котором отмечается флюоресценция структур клеток, и ассоциирован с клинической значимостью результата теста. Минимально положительным принято считать титр АНФ 1:160. Используется титрование шагом х2 (1:160–1:320 – 1:640 – 1:1280 – 1:2560 – 1:5120 и т.д.).

Статистический анализ данных выполнен с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics (США) и программы Microsoft Office Excel (США), результаты представлены в виде сводных таблиц и рисунков. Сравнительный анализ данных проведён с использованием U-критерия Манна-Уитни, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят  $p=0,05$ .

**Результаты.** Положительный АНФ статистически значимо чаще встречался у пациентов с аллергическими забо-

леваниями (58,8 %) относительно группы сравнения (10,9 %) ( $p=0,001$ ). В группе пациентов с АР обнаружено 42,2% положительных результатов. Значимо выше относительно пациентов с АР число случаев положительного АНФ наблюдалось у пациентов с АтД (56,9 % и 56,6 % в группах АтД и АтД+АР соответственно,  $p=0,020$  и  $p=0,021$ ), у пациентов с БА (при отсутствии АтД) – 63,2% ( $p=0,001$ ), у детей с АтД в сочетании с БА – в 71,4 % случаев ( $p=0,001$ ) (табл. 3).

У детей с АтД и сопутствующей БА чаще выявлялся положительный АНФ по сравнению с группой детей с АтД в сочетании с АР ( $p=0,027$ ).

При анализе АНФ у пациентов выявлены три основных типа флуоресцентного свечения (ядерный, цитоплазматический, митотический) и смешанные варианты. Преобладал ядерный тип свечения (от 22,2 % до 42,8 % пациентов в зависимости от группы), наиболее часто выявляемый у детей с БА, особенно при сочетании

Таблица 3

Частота выявления флуоресцентного свечения в РНИФ и основные его типы у детей с различными аллергическими заболеваниями и их сочетаниями

Показатели	Группа сравнения (n=46)		АР (n=45)		БА (n=57)		АтД (n=51)		АтД + АР (n=53)		АтД + БА (n=56)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Пациенты												
Положительный АНФ												
	5	10,9	19	42,2	36	63,2	29	56,9	30	56,6	40	71,4
Паттерны свечения:												
Я	4	8,7	10	22,2	22	38,6	17	33,3	14	26,4	24	42,8
Ц	1	2,2	4	8,9	6	10,5	3	5,9	4	7,5	3	5,4
М	0	0	0	0	2	3,5	0	0	0	0	0	0
Смешанные паттерны:												
Я+Ц	0	0	2	4,4	4	7	6	11,8	8	15,1	9	16,1
Я+М	0	0	1	2,2	0	0	0	0	1	1,9	2	3,6
Ц+М	0	0	2	4,4	1	1,8	0	0	1	1,9	1	1,8
Я+Ц+М	0	0	0	0	1	1,8	3	5,9	2	3,8	1	1,8

Примечание. N – абсолютное число пациентов, % - относительное число пациентов (процент от n), Я - ядерный, Ц - цитоплазматический, М - митотический типы свечения.

АтД и БА (38,6 % и 42,8 % соответственно) (табл. 3).

Сочетание ядерного и цитоплазматического паттерна флюоресценции наиболее часто выявлялось у пациентов с атопическим дерматитом: в группе АтД – 11,8 %, АтД + АР – 15,1 %, АтД + БА – 16,1 % пациентов. При этом у детей с респираторной формой аллергии сочетание ядерного и цитоплазматического свечения выявлялось редко: 4,4 % и 7,0 % – у детей с АР и БА соответственно.

Цитоплазматические паттерны свечения при отсутствии ядерных паттернов, встречались реже, чем ядерное свечение или сочетание ядерного и цитоплазматического: у здоровых детей в 2,2 %, у пациентов с аллергопатологией в 5,4–10,5 % (см. табл. 3).

У пациентов с БА число случаев выявления АНФ, связанного с ядерным паттерном свечения, значительно больше, чем у пациентов с АР (47,4 % и 28,8 % соответственно,  $p=0,007$ ) (рис. 1). У пациентов с АтД и пациентов с АтД+АР – значительно не отличалось, но статистически значительно выше, чем у пациентов с АР (51,0 %, 47,2 % и 28,9 %,  $p=0,002$  и  $p=0,009$  соответственно). В группе АтД+БА наиболее часто определялся ядерный тип АНФ (64,3 %) в сравнении со всеми группами пациентов.

Аналогичная тенденция отмечена при анализе выявления паттернов флюоресценции, ассоциированных с антителами к цитоплазме клетки: положительный АНФ выявляли чаще у пациентов с АтД.

Митотические паттерны свечения наблюдались в единичных случаях (5,9–7,6 %) у пациентов с аллергией и преимущественно в сочетании с ядерными и/или цитоплазматическими паттернами; частота их выявления не зависит от аллергопатологии, не обнаружены у ГС (см. табл. 3 и рис. 1).

Согласно международной классификации ICAP оценены типы флюоресцентного свечения (табл. 4). У здоровых детей и детей с АР не обнаружено случаев ядерного гомогенного типа свечения АС-1, у детей с АтД, БА, АтД+АР данный тип свечения выявлен в 3,9 %, 3,5 % и 3,8 % случаев соответственно, у детей с сочетанием АтД и БА – в 12,5 % случаев (см. табл. 4, рис. 2, А).

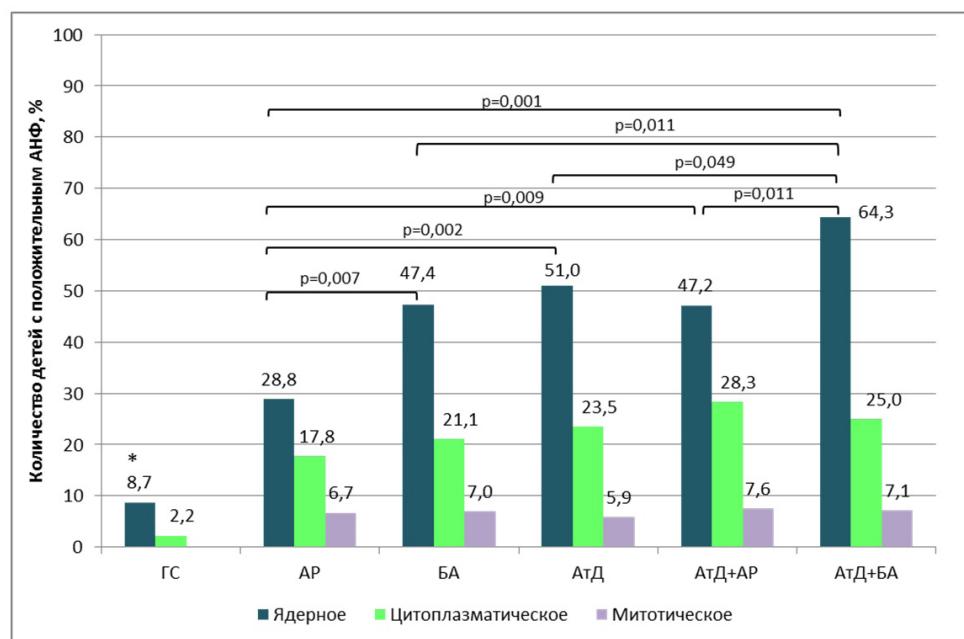


Рис. 1. Встречаемость основных групп паттернов флюоресценции АНФ у здоровых детей и пациентов с аллергопатологией.

Таблица 4  
 Типы флюоресцентного свечения АНФ у здоровых детей и детей с аллергопатологией

Показатели	ГС (n=46)		АР (n=45)		БА (n=57)		АтД (n=51)		АтД + АР (n=53)		АтД + БА (n=56)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Пациенты												
Положительный АНФ	5	10,9	19	42,2	36	63,2	29	56,9	30	56,6	40	71,4
Ядерный тип свечения	4	8,7	13	28,9	27	47,4	26	51,0	25	47,2	36	64,3
AC-1 (гомогенное)	0	0	0	0,0	2	3,5	2	3,9	2	3,8	7	12,5
AC-2 (dfs-70 подобное)	4	8,7	5	11,1	9	15,8	7	13,7	6	11,3	9	16,1
AC-4/5 (гранулярное)	0	0	6	13,3	10	17,5	19	37,3	16	30,2	19	33,9
AC-6/7 (точки в ядре)	0	0	1	2,2	4	7,0	3	5,9	2	3,8	7	12,5
AC-8/9 (ядрышковое)	0	0	2	4,4	7	12,3	4	7,8	6	11,3	6	10,7
Цитоплазматический тип свечения	1	2,2	8	17,8	12	21,1	12	23,5	15	28,3	14	25,0
AC-19 (гомогенное)	1	2,2	8	17,8	11	19,3	9	17,6	14	26,4	14	25,0
AC-16 (фибрillлярное)	0	0	0	0	1	1,8	2	3,9	1	1,9	0	0
AC-18 (точки в цитоплазме)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,9	0	0
AC-21 (ретикулярное)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
Митотический тип свечения	0	0	3	6,7	4	7	3	5,9	4	7,5	4	7,1
AC-24 (центросомы)	0	0	1	2,2	1	1,8	1	2	0	0	1	1,8
AC-25 (веретено деления)	0	0	1	2,2	2	3,5	1	2	2	3,8	2	3,6
AC-26 (NuMa-подобный)	0	0	0	0	1	1,8	0	0	0	0	0	0
AC-27 (межклеточные мостики)	0	0	2	4,4	0	0	2	3,9	2	3,8	2	3,6

AC-2 тип выявлялся у 8,7 % здоровых детей, что статистически значительно не отличалось от показателей в группах детей с АтД, АР и АтД+АР (13,7 %, 11,1 %, 11,3 %), но значительно ниже по сравнению с детьми с БА: при БА и БА+АтД – в 15,8 % и 16,1 % случаев соответственно ( $p=0,049$  и  $p=0,043$ ) (рис. 2, Б).

Гранулярный тип свечения (AC-4 или AC-5) значи-

мо чаще выявлялся у детей с атопическим дерматитом (АтД, АтД+АР, АтД+БА – в 37 %, 30,2 %, 33,9 % случаев) по сравнению с детьми с респираторной аллергией (АР и БА в 13,3 % и 17,5 %, соответственно) (рис. 2, В). У здоровых детей данный тип свечения не обнаружен.

Тип свечения «точки в ядре» (АС-6 или АС-7) встречался у детей с сочетанием АтД+БА (12,5 %), в других группах случаи выявления единичны (2,2 %–7,0 %), у здоровых детей отсутствуют. Статистически значимые различия получены для групп АтД+БА и АР ( $p=0,007$ ), АтД+БА и АтД+АР ( $p=0,020$ ) (рис. 2, Е).

Ядрышковый тип свечения (АС-8 или АС-9) наблюдался преимущественно у детей с БА (12,3 %) или у детей с коморбидными состояниями: БА+АтД (10,7 %), АР+АтД (11,3 %). В группах пациентов с АтД и у пациентов с АР ядрышковый типа свечения выявлялся в единичных случаях (у 7,8 % и 4,4 % соответственно), у детей ГС – не выявлен. Статистически значимые различия получены для групп АР и БА ( $p=0,049$ ) (рис. 2, Д).

Среди цитоплазматических паттернов свечения у

детей с аллергическими заболеваниями наиболее часто определялся АС-19 тип (гомогенное свечение цитоплазмы): значимо выше у детей с сочетанием АтД и респираторных симптомов аллергии (АР или БА) – 26,4 % и 25,0 % соответственно. У детей с аллергическими заболеваниями обнаружены единичные случаи фибриллярного свечения АС-16 и свечения точек в цитоплазме АС-18. В группе здоровых детей выявлен один ребенок с АС-19 типом свечения (2,2 %) (рис. 2, Е).

Среди митотических типов свечения, определены единичные случаи свечения центросом, веретена деления, межклеточных мостиков и NuMa-подобного свечения (см. табл. 4).

Обнаружено различие в количестве вариантов паттернов флюоресценции в зависимости от вида аллергопатологии: у детей с АР – 9, у детей с БА – 14, у пациентов с АтД и АтД+АР – 15. Наибольшее разнообразие сочетаний паттернов показано в группе детей АтД+БА – 20 вариантов. У детей ГС выявлено 3 паттерна свечения.

Число выявлений положительного АНФ у пациен-

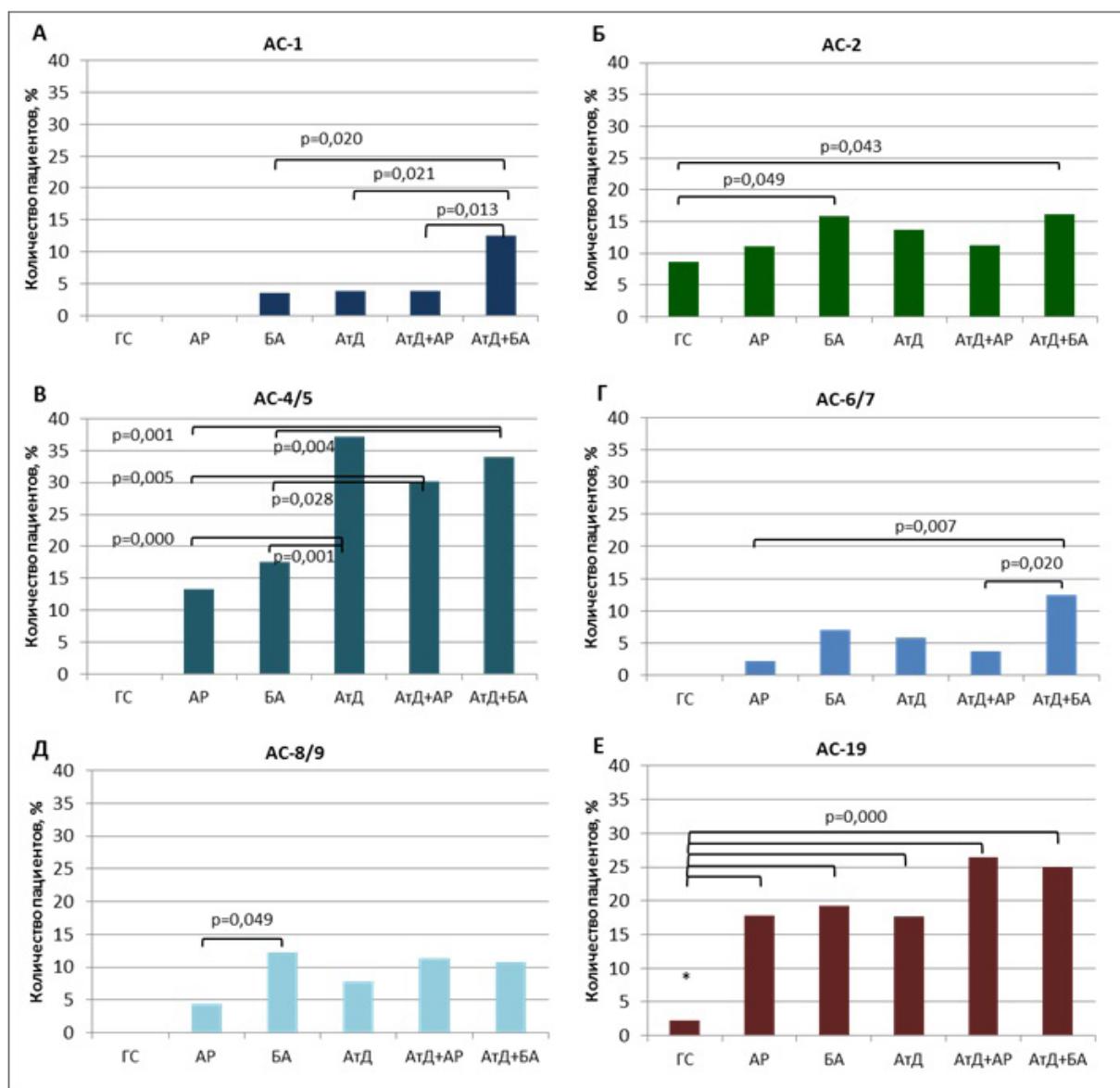


Рис. 2. Паттерны флюоресцентного свечения АНФ у здоровых детей и пациентов с аллергопатологией: А - АС-1, Б - АС-2, В - АС-4/5, Г - АС - 6/7, Д – АС - 8/9, Е - АС-19.

тов с АтД связано с распространенностью, тяжестью течения и стадией патологического процесса. Анализ клинических симптомов у пациентов с АтД, АтД и АР, АтД и БА показал следующее: более 66 % пациентов с распространенной формой АтД, тяжелого течения, в стадии обострения имели положительный АНФ. Данные представлены в табл.5 и на рис. 3.

При локализованной форме АтД положительный АНФ встречался у пациентов значимо реже по сравнению с детьми с распространенной формой АтД (группы АтД, АтД+АР, АтД+БА) (рис. 3, А). У пациентов с распространенной формой АтД при наличии сопутствующей бронхиальной астмы положительный АНФ выявлялся значимо чаще по сравнению с детьми с АтД ( $p=0,010$ ) и АтД+АР ( $p=0,022$ ).

У пациентов с легким течением АтД статистически значимо реже выявлялся положительный АНФ по сравнению с пациентами со среднетяжелым и тяжелым течением (группы АтД и АтД+БА) (рис. 3, Б). В группах АтД и АтД+БА выявлено увеличение числа случаев положительных АНФ с возрастанием тяжести течения заболевания. У детей со средне-тяжелым течением АтД значимо чаще положительный АНФ выявлялся в случае наличия БА по сравнению с детьми без респираторных симптомов аллергии ( $p=0,000$ ). У детей с тяжелым течением АтД встречаемость положительного АНФ наибольшая и не зависит от наличия или отсутствия БА.

При сравнении результатов исследования у пациентов в зависимости от стадии АтД обнаружено, что положительный АНФ чаще выявляется у детей с обострением АтД, в случае сочетания АтД с БА число выявлений АНФ наибольшее (83,3 %) (рис. 3В). У детей с АтД без сопутствующей респираторной аллергопатологии положительный АНФ значимо чаще выявлялся в случае обострения АтД по сравнению с пациентами с неполной ремиссией ( $p=0,029$ ). У пациентов с АтД+БА значимое различие отмечено между группами пациентов с обострением АтД и с неполной ремиссией ( $p=0,012$ ), между пациентами с обострением и с ремиссией АтД ( $p=0,000$ ).

Проведен корреляционный анализ тяжести течения АтД и вариантов паттернов флюоресцентного свечения. У пациентов с сочетанием АтД и БА обнаружена умеренная положительная связь между встречаемостью АС-4 и тяжелым течением АтД ( $r$ -Спирмена = 0,314, при  $p=0,019$ ), у детей с АтД без сопутствующей респираторной аллергии - слабая положительная связь встречаемости АС-19 и тяжелого течения АтД ( $r$ -Спирмена

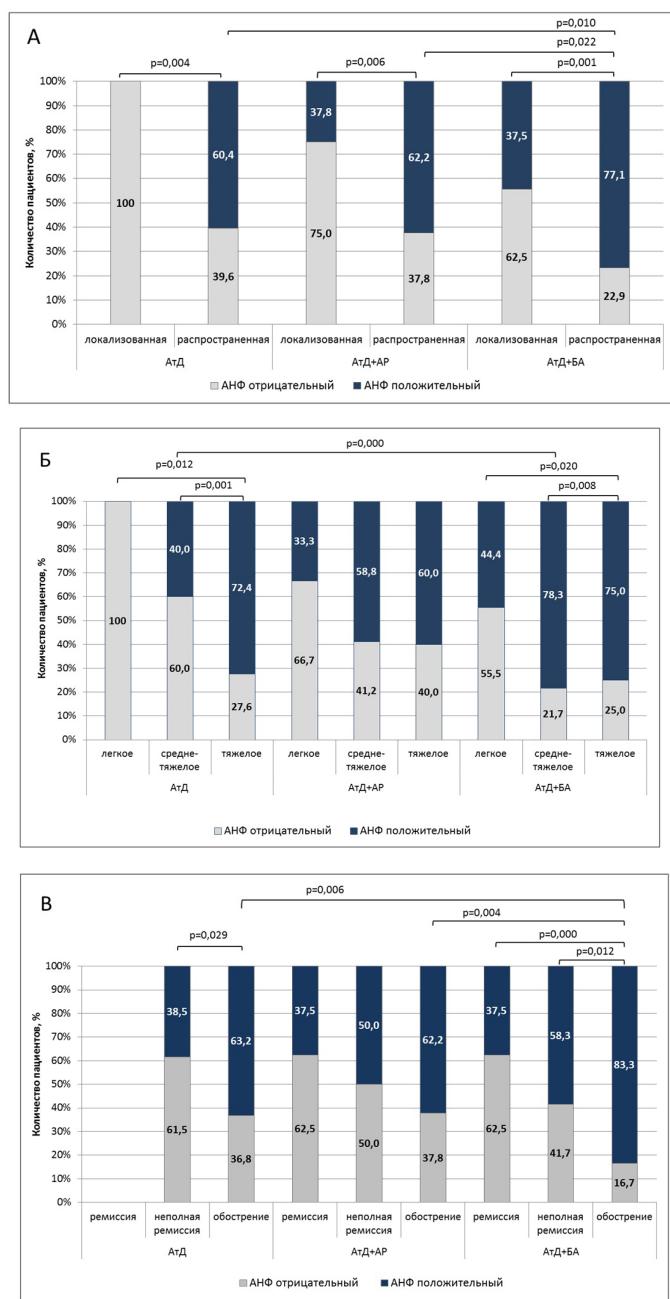


Рис. 3. Встречаемость АНФ у пациентов с атопией в зависимости от формы (А), тяжести течения (Б), стадии (В) атопического дерматита и наличия коморбидного состояния.

Таблица 5

Встречаемость положительного АНФ в зависимости от формы, тяжести течения, стадии АтД

Показатели		АтД				АтД+АР				АтД+БА			
АНФ		Отрицательный		Положительный		Отрицательный		Положительный		Отрицательный		Положительный	
Пациенты		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Форма АтД	Локализованная	3	100,0	0	0,0	6	75,0	2	25,0	5	62,5	3	37,5
	Распространенная	19	39,6	29	60,4	17	37,8	28	62,2	11	22,9	37	77,1
Течение АтД	Легкое	2	100,0	0	0,0	4	66,7	2	33,3	5	55,6	4	44,4
	Средне-тяжелое	12	60,0	8	40,0	7	41,2	10	58,8	5	21,7	18	78,3
	Тяжелое	8	27,6	21	72,4	12	40,0	18	60,0	6	25,0	18	75,0
Стадия АтД	Ремиссия	0	0	0	0,0	5	62,5	3	37,5	5	62,5	3	37,5
	Неполная ремиссия	8	61,5	5	38,5	4	50,0	4	50,0	5	41,7	7	58,3
	Обострение	14	36,8	24	63,2	14	37,8	23	62,2	6	16,7	30	83,3

=0,299, при  $p=0,033$ ).

Несмотря на то, что наличие у пациентов БА ассоциировано со значимо более частым выявлением положительного АНФ, не обнаружена взаимосвязь АНФ с тяжестью течения БА и контролем ее терапии.

Анализ полученных результатов показал преобладание низких и умеренно высоких титров АНФ у пациентов с аллергопатологией, и зависимость высоких титров АНФ от вида аллергического заболевания. При рассмотрении ядерных типов флюоресценции отмечено преобладание низких титров АНФ 1:160 у детей с АР (53,8 % от всех ядерных паттернов свечения), у детей с АтД, БА и смешенной аллергопатологией значимо чаще выявлялись титры АНФ 1:320 и более (57,7 %, 59,3 %, 64,0 %, 58,3 % - для пациентов с АтД, БА, АтД+АР, АтД+БА соответственно). Максимальные титры флюоресцентного свечения отмечены у пациентов с сочетанием АтД и БА (рис. 4).

Цитоплазматические и митотические паттерны флюоресценции представлены преимущественно низкими титрами АНФ: 1:160, реже 1:320. Не выявлено пациентов с цитоплазматическими паттернами АНФ в титре 1:640 и выше, титр 1:640 при выявлении митотического паттерна обнаружен только у двух пациентов с БА.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от вида патологии от 40 до 70 % пациентов демонстрируют положительный титр АНФ. У пациентов с АР в меньшем числе случаев, чем у пациентов других групп, определялся АНФ, при этом в 53,8 % титры минимально позитивные (1:160). У детей с АтД и БА, особенно при их сочетании, значимо чаще выявлялся положительный АНФ и максимально высокие титры (1:2560, 1:5120). Число пациентов с положительным АНФ тем больше, чем выше тяжесть течения АтД, его распространенность и активность воспалительного процесса.

Показано появление у пациентов с аллергопатологией паттерна свечения АС-2, ранее уже описанного в литературе как фактора, ассоциированного с БА и АтД [12]. В нашем исследовании паттерн АС-2 встречался в 11–16 % случаев у детей с аллергическими заболеваниями, при этом статистически значимые различия относительно группы сравнения показаны для пациентов с БА и пациентов, имеющих сочетание АтД и БА.

Согласно мировым исследованиям паттерн АС-2 может быть обнаружен у здоровых лиц или у пациентов, не страдающих системными аутоиммунными ревматическими заболеваниями [16]. Характерное для АС-2 флюоресцентное свечение ядра связывают с появлением антител к белку DFS-70 (известный как фактор роста эпителия хрусталика p75 – LEDGF/p75) [16]. Предполагают, что анти-DFS-70 антитела могут быть ассоциированы с повреждением тканей и выступать в роли маркеров клеточного стресса и воспаления [17]. Эти антитела обнаружены у пациентов с аллергопато-

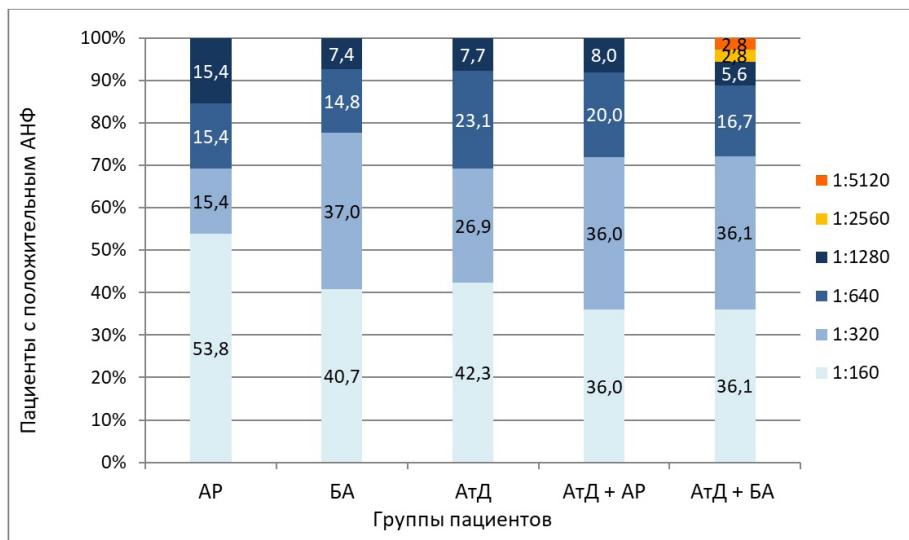


Рис. 4. Титры АНФ у пациентов с ядерными паттернами свечения в зависимости от аллергического заболевания.

логией [18], заболеваниями глаз, раком предстательной железы. Хотя некоторые исследователи рассматривают антитела к DFS70 как биомаркер отсутствия САРЗ, но при этом аутоиммунная патология не может быть достоверно исключена [17]. Неоднозначная роль АС-2 паттерна и ассоциированных с ним анти-DFS70 антител определяет необходимость изучения их биологического, клинического и диагностического значения при развитии аутоиммунной патологии или иных воспалительных заболеваний [20].

В проведенном исследовании у пациентов с аллергопатологией обнаружены паттерны флюоресценции, характерные для системных аутоиммунных заболеваний. Наблюдалось различие в типах свечения АНФ у пациентов с разными аллергическими заболеваниями. Ядерный гомогенный тип АС-1 обнаружен у 12,5 % детей с АтД+БА и у 3,5–3,9 % детей из групп АтД, АтД+АР, БА. Согласно мировым исследованиям тип свечения АС-1 характерен для пациентов с СКВ, хроническим аутоиммунным гепатитом, ювенильным идиопатическим артритом и ассоциирован с появлением антител против ДНК, комплекса ДНК/гистоны [21]. Нами выявлено значительное число пациентов, имеющих сочетание кожного воспалительного процесса и гиперактивности бронхов, обусловленное иммунными механизмами, демонстрирующими наличие АС-1 паттерна свечения. У детей с легкой аллергопатологией (АР) данный паттерн свечения не встречался.

Ядерный гранулярный паттерн АС-4 обнаружен как у пациентов с респираторными симптомами аллергии, так и кожным воспалительным процессом, но наибольшая ассоциация АС-4 отмечена у детей с АтД, в том числе при сочетании АтД с АР или БА (более 30% детей с АтД). Обнаружена умеренная положительная корреляционная связь встречаемости АС-4 и тяжелого течения АтД у детей с сопутствующей БА. Согласно данным мировых исследований тип АС-4 с разной частотой присутствует у пациентов с системными аутоиммунными ревматоидными заболеваниями (САРЗ), в том числе при СКВ, синдроме Шегрена, дерматомиозите, системной склеродермии (ССД) [24]. Показана

связь АС-4 с появлением аутоантител к таким белкам как SS-A/Ro, Mi-2, TIF1 $\gamma$ , Ku [25]. Выявление гранулярного типа свечения у пациентов с аллергопатологией без явных клинических симптомов САРЗ требует внимательного динамического наблюдения за пациентами и, согласно нашим данным, является маркером тяжелого течения АтД.

Значимо чаще относительно группы сравнения у детей с аллергией обнаружен паттерн флюоресцентного свечения, ассоциированный с образованием антител к цитоплазме клеток – АС-19. У детей с АтД, АР, БА, паттерн АС-19 встречался в 17–19 % случаев, при наличии коморбидного состояния – в 25–26 % случаев. АС-19 встречается у пациентов с СКВ и антисинтетазным синдромом (разновидность АИМ), некротической миопатией, интерстициальным заболеванием легких, полиартритом, феноменом Рейно [26]. Данный тип свечения может быть ассоциирован с появлением антител к рибосомальным Р фосфопротеинам (Р0, Р1, Р2, С22 пептиды), к тРНК-синтетазам, белку SRP [25, 27]. Мы обнаружили высокую частоту встречаемости данного паттерна у пациентов с сочетанием респираторных симптомов и кожного процесса, что подчеркивает роль АНФ для диагностики субклинических аутоиммунных процессов и важность углубленного обследования пациентов с коморбидными состояниями и тяжелым течением основного заболевания.

Паттерны флюоресценции, ассоциированные со свечением точек в ядре (АС-6, АС-7) встречались реже описанных ранее паттернов флюоресценции (АС-1, АС-2, АС-4, АС-19), и были характерны для пациентов с БА и сочетанием БА с АтД, у пациентов с АР выявлены в 2,2% случаев и не встречались у здоровых детей. Согласно данным литературы АС-7 связывают с появлением антител к белкам p80-coilin, SMN (survival motor neuron protein), и такими заболеваниями как СКВ, ССД, синдром Шегрена, аутоиммунный миозит [28]. АС-6 связывают с аутоантителами к белкам Sp-100, РМЛ, MJ/NXP-2, которые выявляются при широком спектре аутоиммунных заболеваний, включая аутоиммунный миозит [21]. У 12,5 % пациентов с сочетанием АтД и БА выявляются флюоресцирующие точки в ядре, что свидетельствует о появлении аутоантител, направленных против ядерных мишенией.

Нуклеолярные (ядрышковые) паттерны свечения (АС-8, АС-9) так же встречались реже, чем АС-4 и АС-19, и характерны для пациентов с БА (12,3 %) и пациентов с сочетанием АтД и БА (10,7 %), но в единичных случаях выявлены у пациентов с АР, при этом отсутствовали у здоровых детей. Гомогенный ядрышковый АС-8 тип флюоресценции описан у пациентов с ССД, перекрестным синдромом ССД-АИМ, у пациентов с клиническими проявлениями других САРЗ; глыбчатый (крупногранулярный) ядрышковый тип АС-9 – у пациентов с системным склерозом [9].

Митотические паттерны флюоресценции являлись редкими находками без убедительной ассоциации с определенной аллергопатологией.

В современных работах подчеркивается факт того, что как АтД, так и БА все чаще выявляются в сочетаниях с другими патологиями, в том числе аутоиммунными заболеваниями. АтД часто связан с неатопическими заболеваниями, такими как инфекционные, эндокрин-

ные, сердечно-сосудистые, аутоиммунные [20]. Показана связь АтД с более высоким риском развития ревматоидного артрита, сахарного диабета 1 типа и очаговой алопеции [21].

Выявление паттернов свечения АНФ, известных своей ассоциацией с тяжелыми аутоиммунными поражениями, таких как АС-1, АС-4, АС-19, у детей с аллергическими заболеваниями является настораживающим маркером. Исследование АНФ рассматривается нами как важный этап диагностики пациентов с коморбидными состояниями при аллергических заболеваниях с целью идентификации у них аутоиммунного компонента воспаления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с аллергическими заболеваниями чаще, чем у здоровых детей, выявляется положительный АНФ, при этом наибольшая частота и титры характерны для пациентов с АтД, особенно в сочетании с БА. Число случаев положительного АНФ тем больше, чем больше тяжесть и распространенность воспалительного процесса в коже.

Разные аллергические заболевания ассоциированы с разными паттернами флюоресценции. Для детей с АтД наиболее характерно наличие ядерного гранулярного АС-4 типа. Для детей с БА – наличие ядерного гранулярного АС-2 и ядрышкового АС-9 типа. Гомогенный ядерный АС-1 и точки в ядре АС-7 типы свечения выявлены у детей с сочетанием АтД и БА. Мелкогранулярный цитоплазматический АС-19 выявляется у всех детей с аллергическими заболеваниями и преобладает у пациентов с сочетанием АтД и респираторных проявлениях атопии (АР, БА).

Определение антинуклеарного фактора у пациентов с аллергическими заболеваниями является важным диагностическим методом выявления аутоиммунного компонента воспалительного процесса в органе-мишени. Обнаружение положительного АНФ у пациента отражает сложный патогенез основного заболевания и требует последующего динамического наблюдения для подбора оптимальной терапевтической тактики.



## ЛИТЕРАТУРА (ПП. 1-3, 5-9, 11, 13-28 СМ. REFERENCES)

- Долгов В.В., ред. Клиническая лабораторная диагностика: в 2-х т. Т.2. М.: «Лабдиаг»; 2018.
- Сновская М.А., Курбатова О.В., Жужула А.А., Петричук С.В., Семикина Е.Л., Фисенко А.П. Особенности выявления антинуклеарного фактора у детей с атопическим дерматитом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (7): 332-40. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-7-332-340.
- Аббас А.К., Лихтман Э.Г., Пиллаи Ш. Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения. Хайтов Р.М., Гарип Ф.Ю., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022.
- Жужула А.А., Курбатова О.В., Сновская М.А., Фисенко А.П., Петричук С.В., Коноплева Т.Н., Семикина Е.Л. Специфические антинуклеарные антитела при разных типах свечения антинуклеарного фактора на клеточной линии НЕр-2 у детей с аутоиммунными заболеваниями. *Российский иммунологический журнал*. 2025; 28(2):247-54. DOI: 10.46235/1028-7221-17038-SAA.
- Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. СПб: Человек; 2010.



## REFERENCES

1. Wang L., Wang F.S., Gershwin M.E. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J. Intern. Med.* 2015; 278(4):369-95. DOI: 10.1111/joim.12395.
2. Lerner A., Jeremias P., Matthias T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *Int. J. Celiac. Dis.* 2015; 3:151-5. DOI: 10.12691/ijcd-3-4-8
3. Miller F.W. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr. Opin. Immunol.* 2023; 80:102266. DOI: 10.1016/j.co.2022.102266.
4. Dolgov V.V., ed. Clinical laboratory diagnostics: in 2 vol. Vol. 2 [Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: v 2 tomakh. Tom 2]. Moscow: Labdiag; 2018. (in Russian)
5. Satoh M., Chan E.K., Ho L.A., Rose K.M., Parks C.G., Cohn R.D. et al. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(7):2319-27. DOI: 10.1002/art.34380.
6. Liao K.P., Kurreeman F., Li G., Duclos G., Murphy S., Guzman R. et al. Associations of autoantibodies, autoimmune risk alleles, and clinical diagnoses from the electronic medical records in rheumatoid arthritis cases and non-rheumatoid arthritis controls. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(3):571-81. DOI: 10.1002/art.37801.
7. Dinse G.E., Co C.A., Parks C.G., Weinberg C.R., Xie G., Chan E.K.L., Birnbaum L.S., Miller F.W. Expanded assessment of xenobiotic associations with antinuclear antibodies in the United States, 1988-2012. *Environ. Int.* 2022; 166:107376. DOI: 10.1016/j.envint.2022.107376.
8. Miller F.W., Alfredsson L., Costenbader K.H., Kamen D.L., Nelson L.M., Norris J.M., De Roos A.J. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences expert panel workshop. *J. Autoimmun.* 2012; 39(4):259-71. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.05.002.
9. Damoiseaux J., Andrade L.E.C., Carballo O.G., Conrad K., Franciscantonio P.L.C., Fritzler M.J. et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(7):879-89. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214436.
10. Snovskaya M.A., Kurbatova O.V., Zhuzhula A.A., Petrichuk S.V., Semikina E.L., Fisenko A.P. Features of the detection of antinuclear factor in children with atopic dermatitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics).* 2024; 69(7): 332-40. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-7-332-340.(in Russian)
11. Abbas A.K., Lichtman E.G., Pillai S. Fundamentals of immunology. Functions of the immune system and their disorders. Khaitov R.M., Garib F.Yu., eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (in Russian)
12. Ochs R.L., Muro Y., Si Y., Ge H., Chan E.K., Tan E.M. Autoantibodies to DFS 70 Kd/Transcription coactivator P75 in atopic dermatitis and other conditions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105(6 Pt 1):1211-20. DOI: 10.1067/mai.2000.107039.
13. Zhuzhula A.A., Kurbatova O.V., Snovskaya M.A., Fisenko A.P., Petrichuk S.V., Konopleva T.N., Semikina E.L. Specific antinuclear antibodies in different fluorescence patterns of antinuclear factor on the HEp-2 cell line in children with autoimmune diseases. *Russian Journal of Immunology.* 2025; 28(2):247-54. DOI: 10.46235/1028-7221-17038-SAA.
14. Lapin S.V., Totolyan A.A. Immunological laboratory diagnostics of autoimmune diseases [Immunologicheskaya laboratornaya diagnostika autoimmunnykh zabolеваний]. St. Petersburg: Chelovek; 2010. (in Russian)
15. Tešija Kuna A., Đerek L., Drvar V., Kozmar A., Gugo K. Assessment of antinuclear antibodies (ANA): National recommendations on behalf of the Croatian society of medical biochemistry and laboratory medicine. *Biochem. Med. (Zagreb).* 2021; 31(2):020502. DOI: 10.11613/BM.2021.020502.
16. Mariz H.A., Sato E.I., Barbosa S.H., Rodrigues S.H., Dellavance A., Andrade L.E. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:191-200. DOI: 10.1002/art.30084.
17. Ochs R.L., Mahler M., Basu A., Rios-Colon L., Sanchez T.W., Andrade L.E. et al. The significance of autoantibodies to DFS70/LEDGFp75 in health and disease: integrating basic science with clinical understanding. *Clin. Exp. Med.* 2016; 16:273-93. DOI: 10.1007/s10238-015-0367-0.
18. Togay A., Yilmaz N. An Investigation of the Relationship Between Isolated Anti-dense Fine-Speckled 70 Autoantibodies and Allergen-Specific Immunoglobulin E. *Cureus.* 2023; 15(5):e38494. DOI: 10.7759/cureus.38494.
19. Kiefer D., von Brunn M., Baraliakos X., Andreica I., Braun J. Clinical significance of determination of DFS70 antibodies to rule out connective tissue diseases. *J. Rheumatol.* 2020; 79(8):749-54. DOI: 10.1007/s00393-019-00741-x. PMID: 31889213.
20. Dinse G.E., Zheng B., Co C.A., Parks C.G., Weinberg C.R., Miller F.W., Chan E.K.L. Anti-dense fine speckled 70 (DFS70) autoantibodies: correlates and increasing prevalence in the United States. *Front. Immunol.* 2023; 14:1186439. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1186439.
21. Conrad K., Schößler W., Hiepe F., Fritzler M.J. Autoantibodies in organ specific autoimmune diseases. A diagnostic reference. Autoantigens autoantibodies autoimmunity. Vol. 8, 2<sup>th</sup> ed. Dresden. Pabst, Wolfgang Science; 2017.
22. Thyssen J.P., Halling A.S., Schmid-Grendelmeier P., Guttman-Yassky E., Silverberg J.I. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 151(5):1155-62. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.12.002.
23. Zhou W., Cai J., Li Z., Lin Y. Association of atopic dermatitis with autoimmune diseases: A bidirectional and multivariable two-sample mendelian randomization study. *Front. Immunol.* 2023; 14:1132719. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1132719.
24. Conrad K., Schößler W., Hiepe F., Fritzler M.J. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: a diagnostic reference. Autoantigens autoantibodies autoimmunity. Vol. 2, 3<sup>th</sup> ed. Dresden. Pabst, Wolfgang Science; 2015.
25. Betteridge Z., McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J. Intern. Med.* 2016; 280(1):8-23. DOI: 10.1111/joim.12451.
26. Yura H., Sakamoto N., Satoh M., Ishimoto H., Hanaka T., Ito C. et al. Clinical characteristics of patients with antimiminoacyl-tRNA synthetase antibody positive idiopathic interstitial pneumonia. *Respir. Med.* 2017; 132:189-94. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.10.020.
27. Valões C.C., Molinari B.C., Pitta A.C., Gormezano N.W., Farhat S.C., Kozu K. et al. Anti-ribosomal P antibody: a multicenter study in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2017; 26:484-9. DOI: 10.1177/0961203316676386.
28. Satoh M., Chan J.Y., Ross S.J., Ceribelli A., Cavazzana I., Franceschini F., Li Y., Reeves W.H., Sobel E.S., Chan E.K. Autoantibodies to survival of motor neuron complex in patients with polymyositis: immunoprecipitation of D, E, F, and G proteins without other components of small nuclear ribonucleoproteins. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:1972-8. DOI: 10.1002/art.30349.

ВИТАМИН С  
ДЕТСКИЙ

С 1,5 ЛЕТ ЭКОЛАБ

Покупайте  
на маркетплейсах

- Укрепляет иммунитет в детском саду и школе
- Восстанавливает иммунитет после простуды
- Усиливает барьерные функции организма в сезон простуд
- Укрепляет иммунитет ребенка в период активного роста

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ