

О.Е. ЧЕЛПАЧЕНКО<sup>1</sup>, Е.И. ДАНИЛОВА<sup>2</sup>, И.А. НИКИФОРОВ<sup>1</sup>, И.Н. ЧАЙНИКОВА<sup>1</sup>, Н.Б. ПЕРУНОВА<sup>1</sup>, Е.В. ИВАНОВА<sup>1</sup>, Л.П. ФЕДОТОВА<sup>1</sup><sup>1</sup> Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург<sup>2</sup> Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России

# ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА РЕАКТИВНЫХ АРТРИТОВ У ДЕТЕЙ

Проведенный сравнительный анализ содержания цитокинов и значимых локальных антимикробных факторов (IL-6, IL-8, IL-17, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, CRP, лизоцим, лактоферрин) в копрофильтратах и сыворотке крови больных с острым и хроническим течением реактивного артрита (ReA) позволил определить маркеры прогнозирования течения и исхода артрита. Установлено, что более точным и эффективным является способ прогнозирования ReA по анализу исследуемых показателей в копрофильтратах детей.

**Ключевые слова:** реактивный артрит, копрофильтраты, сыворотка крови, лактоферрин, лизоцим, цитокины, C-реактивный белок.

O.E. CHELPACHENKO<sup>1</sup>, E.I. DANILOVA<sup>2</sup>, I.A. NIKIFOROV<sup>1</sup>, I.N. CHAINIKOVA<sup>1</sup>, N.B. PERUNOVA<sup>1</sup>, E.V. IVANOVA<sup>1</sup>, L.P. FEDOTOVA<sup>1</sup><sup>1</sup> Institute for Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Orenburg<sup>2</sup> Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

## OPTIMIZATION OF THE METHOD FOR PREDICTING CLINICAL OUTCOMES OF REACTIVE ARTHRITIS IN CHILDREN

The comparative analysis of content of cytokine and significant local antimicrobial factors (IL-6, IL-8, IL-17, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, CRP, lysozyme, lactoferrin) in the coprofiltrates and serum of patients with acute and chronic reactive arthritis (ReA) made it possible to determine the markers predicting the course and outcomes of arthritis. It is established that the method of predicting ReA involving the analysis of the parameters characterizing coprofiltrates of children is the more accurate and effective method.

**Keywords:** reactive arthritis, coprofiltrates, blood serum, lactoferrin, lysozyme, cytokines, C-reactive protein.

**Р**еактивный артрит (ReA) занимает лидирующее положение в структуре ревматических заболеваний у детей и подростков и ассоциируется с острой или персистирующей кишечной, носоглоточной и урогенитальной инфекцией [1]. Известно, что наряду с генетической предрасположенностью триггерную роль могут выполнять микроорганизмы и факторы окружающей среды, ведущие к нарушению кишечной микрофлоры. Центральное место в развитии артрита занимают иммунные нарушения, а именно активация отдельных популяций Т-клеток, гиперактивность макрофагов, сопровождающаяся образованием ROS (активных форм кислорода), способствующих развитию воспаления суставов [2]. Формирование иммунного воспаления тесно связано с нарушением иммунорегуляторных механизмов, основой которых является дисбаланс цитокинов, факторов врожденного и адаптивного иммунитета [3–5]. Показано, что воспаление суставов при ReA сопровождается увеличением экспрессии одних из наиболее значимых патогенетических факторов воспаления – IL-17 и IL-23 [6, 7]. Предполагается, что микробные антигены, включая структурные компоненты кишечной микрофлоры, могут способствовать увеличению экспрессии IL-23 макрофагами и дендритными клетками. IL-23 индуцирует синтез региональными Т-клетками ( $\alpha\beta$  и  $\gamma\delta$ ) уникального набора цитокинов: IL-17, IL-6 и TNF- $\alpha$  [8–10]. Главной мишенью IL-17 являются клетки стромы, эпителия и эндотелия, которые под влиянием этого цитокина

синтезируют комплекс хемокинов (IL-8, CXCL6, CXCL7 и др.) и провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6 и др.). Тем самым взаимодействие IL-23/IL-17 играет существенную роль в раннем индуцибельном ответе, при повреждении органов и тканей с избыточной миграции нейтрофилов и, соответственно, чрезмерном синтезе провоспалительных цитокинов [11, 12]. У большинства больных ReA воспаление суставов заканчивается полным выздоровлением. Однако у части пациентов эпизоды ReA рецидивируют (от 15 до 75% случаев) и в дальнейшем появляются признаки спондилоартрита, особенно у HLA-B27-позитивных больных [13].

Каждый конкретный случай ReA требует от практического врача решения вопроса о клиническом течении артрита, его исходе. В настоящее время известен ряд способов прогнозирования исхода артрита, основанных на определении клинико-лабораторных показателей [14]. Разработаны также клинико-иммунологические и иммуногенетические методы прогнозирования исхода реактивных и инфекционных артритов. В частности, исследования А.О. Исакановой показали целесообразность определения в качестве прогностических критериев ReA иммуногенетического профиля с уточнением HLA-фенотипа [15]. Однако уровень манифестации клинических симптомов артрита, как показывает клиническая практика, не всегда соответствует тяжести и исходу артрита. Характеризуя иммуногенетические методы, следует отметить, что этот способ достаточно трудоемкий, требует

специального оборудования, не всегда доступен в условиях первичного звена здравоохранения.

В настоящее время наиболее доступными и актуальными в клинических условиях представляются иммунологические методы. К ним относится, в частности, способ прогнозирования исхода реактивного артрита Л.Н. Чаплыгиной, в основе которого лежат полученные данные о том, что при острых формах РеА имеет место достоверное увеличение в крови уровня лактоферрина и нейтрофилов; при рецидивирующих – увеличение уровня TNF- $\alpha$ , снижение INF- $\gamma$  и показателей фагоцитарной активности. Выявлены прямая зависимость уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови и обратная зависимость содержания INF- $\gamma$  с вариантом течения и длительностью РеА, что позволяет использовать TNF- $\alpha$  и INF- $\gamma$  для прогнозирования исхода реактивных артритов [16].

Необходимо отметить, что иммунологические показатели преимущественно определяются в сыворотке крови, что в ряде случаев затрудняет их использование в педиатрической практике. В то же время клинико-иммунологические исследования последних лет показали связь тяжести и прогноза воспалительных заболеваний с врожденными факторами антимикробной защиты кишечника [2]. Учитывая, что кишечный микросимбиоз занимает важное место в современной патогенетической модели реактивного артрита [17], а также процессы взаимной адаптации между кишечными микросимбионтами и иммунорегуляторными эффекторными пептидами [18, 19], представлялось целесообразным сравнительное изучение иммунологических показателей в сыворотке крови и копрофильтратах детей с артритом для определения наиболее информативных маркеров ранней диагностики РеА и прогнозирования клинического исхода артрита.

**Центральное место в развитии артрита занимают иммунные нарушения, а именно активация отдельных популяций Т-клеток, гиперактивность макрофагов, сопровождающаяся образованием ROS (активных форм кислорода), способствующих развитию воспаления суставов**

Вышеизложенное и определило **цель** данной работы: оптимизация способа прогнозирования клинического исхода реактивных артритов у детей на основе анализа состояния локальных факторов антимикробной защиты кишечника.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено клинико-иммунологическое обследование 36 детей с РеА от 3 до 17 лет, которые были разделены на две репрезентативные группы. Первую группу составили 18 детей с острым течением, вторую – 18 детей с хроническим течением РеА. Для постановки диагноза реактивного артрита использовали критерии Международного совещания по РеА (Берлин, 1996).

В сыворотке крови больных определяли провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, INF- $\gamma$ ) и противовоспалительный цитокин IL-10 методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реагентов «Цитокин» (С.-Петербург). С помощью данного метода также определяли IL-6, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ; IL-10 в копрофильтратах детей с РеА. Копрофильтраты готовили с использованием ингибиторов протеаз: ингибитор соевых бобов и контрикал. Учет результатов проводили на фотометре Multiskan Labsystems (Финляндия) при длине волны 492 нм. С-реактивный белок (CRP) и лактоферрин (ЛФ) определяли методом ИФА с использованием реагентов «Вектор-Бест» (Россия); лизоцим – фотометрическим методом с ацетонированным микрококком.

**Исследования А.О. Исакановой показали целесообразность определения в качестве прогностических критериев РеА иммуногенетического профиля с уточнением HLA-фенотипа**

Все статистические исследования проводились с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, USA). Первичная статистическая обработка включала определение параметров статистического распределения и однородности сравниваемых групп по каждому из признаков, отдельно и независимо для анализов сыворотки крови и по анализам копрофильтратов.

Дальнейшее уточнение результатов сводилось к выявлению наиболее информативных микробиологических характеристик для каждой из двух анализируемых сред (сыворотка крови, копрофильтраты). Доказательством верного выбора признаков должны были стать их линейные комбинации, позволяющие оптимально распределить больных РеА по наблюдаемым клиническим группам. Для решения этой задачи применялся пошаговый дискриминантный анализ, интерпретация результатов которого подтверждает выводы клинико-микробиологических исследований, лежащих в основе данной статьи.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения вопроса о возможности использования исследуемых нами иммунорегуляторных пептидов и факторов локальной антимикробной защиты в копрофильтратах детей с РеА в качестве маркеров прогнозирования исхода реактивного артрита мы провели сравнительный анализ показателей IL-6, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, ЛФ и лизоцима в копрофильтратах детей с острым и хроническим течением РеА. Результаты представлены в *таблице 1*.

Представленные в *таблице 1* данные демонстрируют, что у детей с хроническим течением РеА отмечается отчетливая тенденция к повышению уровня в копрофильтратах провоспалительных цитокинов (IL-6, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), достоверное увеличение уровня противовоспалительного цитокина (IL-10), а также тенденция к росту факторов локальной защиты кишечного биотопа (ЛФ и лизоцима).

**Таблица 1. Микробиологические показатели копро-  
фильтратов детей с РеА в зависимости от клинического  
варианта течения артрита**

Показатели	Вариант течения РеА	
	Острое течение	Хроническое течение
IL-6 (пг/мл)	0,675 [0,0–5,7]	1,3 [0,0–4,4]
INF-γ (пг/мл)	0,18 [0,0–62,8]	1,3 [0,0–9,0]
TNF-α (пг/мл)	1,02 [0,0–5,2]	1,98 [0,0–5,9]
IL-10 (пг/мл)	0,5 [0,0–5,0]	272,6 [64,9–400,0]
ЛФ (нг/мл)	1127,0 [58,0–5636,0]	1480,0 [233,0–6613,0]
Лизоцим (мкг/мл)	1,93 [0,65–5,0]	2,73 [0,0–5,0]

Полученные результаты подтверждаются данными углубленной статистической обработки с использованием дискриминантного анализа. Нами выполнен ряд дискриминантных решений с разными опциональными настройками метода, которые дали близкие результаты. Из них наиболее показательным методом оказался пошаговый дискриминантный анализ с включением, в ходе которого определилась структура четырех дискриминантных корней. При этом из десяти анализируемых иммунологических характеристик значимыми по F-критерию признаны только пять, которые и вошли в конечную дискриминантную модель. Матрицы стандартизованных коэффициентов каждой из найденных дискриминантных функций приведены в таблице 2.

Согласно представленным данным, в результате дискриминантного анализа показателей, определяемых в копрофильтратах, определились две дискриминантные функции (ROOT1 и ROOT2), объясняющие 97% дисперсии выборки. При этом на первую функцию приходится более 80%, а на вторую – 17% суммарной дисперсии выборки соответственно.

**Таблица 2. Матрица стандартизованных коэффициентов канонических переменных дискриминантных корней по показателям копрофильтратов**

Признаки	Копрофильтраты			
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 4
IL-10	1,09	-0,14	0,03	0,14
IL-6	0,55	-0,04	-0,34	-0,03
INF-γ	0,12	0,85	-0,02	0,67
ЛФ	-0,02	0,54	0,92	-0,16
TNF-α	-0,08	0,74	-0,32	-0,50
Собственное значение (Eigenvalue)	4,31	0,85	0,15	0,02
Кумулятивная доля объясненной дисперсии	0,81	0,97	1,00	1,00

Ранжированная по величине факторных нагрузок структура дискриминантных корней этих функций представлена ниже.

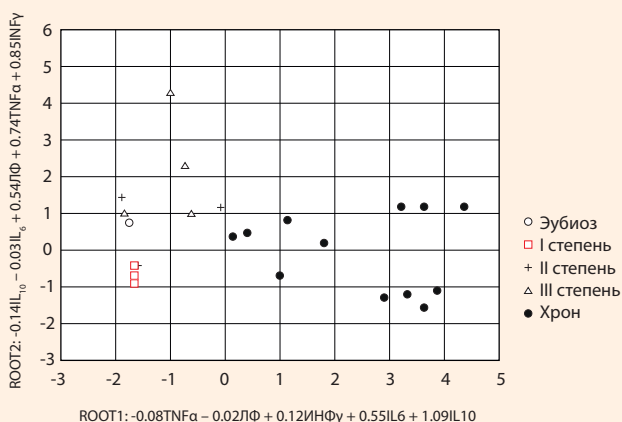
ROOT1: (-0,08) TNF-α (+0,12) INF-γ (+0,55) IL-6 (+1,09) IL-10.  
ROOT2: (-0,14) IL-10 (-0,03) IL-6 (+0,54) ЛФ (+0,74) TNF-α (+0,85) INF-γ.

На диаграмме значений дискриминантных корней (рис. 1) хорошо заметны две особенности.

1. Все без исключения фигуративные точки детей, больных хроническим вариантом течения РеА, располагаются в правой области рисунка, начинающейся с нулевых значений дискриминантного корня ROOT1. Примечательно, что ни одного случая острого течения болезни здесь не отмечено.
2. Согласно структуре корня это обстоятельство свидетельствует, что хронизация болезни связана с повышением в копрофильтратах уровня интерлейкинов IL-6 и IL-10, пропорционального их коэффициентам (табл. 2), вне зависимости от степени выраженности кишечного дисбиоза.

**Рисунок 1. Диаграмма дискриминантного анализа иммуно-  
логических показателей сыворотки крови в зависимости  
от клинического варианта течения реактивного артрита**

Распределение микробиологических тестов в координатах дискриминантных корней ROOT1 и ROOT2



Облако фигуративных точек острого течения РеА вытянуто снизу-вверх вдоль оси, отвечающей за возрастание дискриминантного корня ROOT2. И действительно, степень заболевания растет от нуля (случаи эубиоза и первой стадии дисбиоза) до четырех и выше, что характерно для III степени дисбиоза. Таким образом, ведущими маркерами острого течения РеА оказались последние члены дискриминантной ассоциации ROOT2, а именно: лактоферрин, TNF-α и INF-γ.

Таким образом, клинико-микробиологическое обследование детей с РеА и дискриминантный анализ изучаемых показателей локальной антимикробной защиты и цитокинов копрофильтратов позволили выделить достоверно значимые факторы, позволяющие дифференцировать клинические варианты течения реактивного артрита.

**Таблица 3. Матрица стандартизованных коэффициентов канонических переменных дискриминантных корней по показателям сыворотки крови**

Признаки	ROOT1
IFN- $\gamma$	0,83
IL-17	-0,7
Лизоцим	-0,3
CRP	0,4
IL-6	0,43
Собственное значение (Eigenvalue)	0,84
Кумулятивная доля объясненной дисперсии	1,000000

Острое течение РеА ассоциировалось с высоким уровнем в копрофильтратах лактоферрина и TNF- $\alpha$ , хроническое течение – с увеличением значений IL-10 и IL-6, что свидетельствует о целесообразности использования этих факторов в качестве маркеров прогнозирования исхода артрита (выздоровление или хронизация).

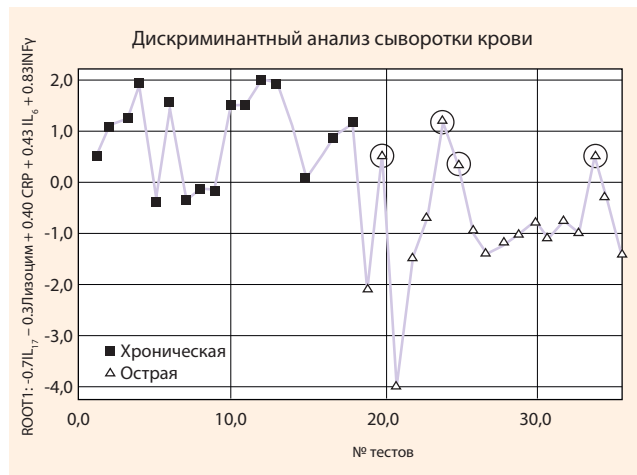
Для сравнения эффективности методов диагностики РеА, наряду с иммунологическими исследованиями копрофильтратов, проводилась аналогичная работа по определению тех же показателей, а также дополнительно IL-17 и CRP в сыворотке крови детей с различными вариантами течения болезни.

В результате дискриминантного анализа исследуемых параметров определился один дискриминантный корень из 5 признаков. Их стандартизованные коэффициенты приведены в *таблице 3*.

Ранжированная по их величине структура единственного дискриминантного корня ROOT1 представляется следующей ассоциацией:

$(-0,7)IL-17 - (0,3) \text{ лизоцим} + (0,40)CRP + (0,43)IL6 + (0,83)INF-\gamma$ .

**Рисунок 2. Результаты дискриминантного анализа иммунологических показателей сыворотки крови в зависимости от клинического варианта течения реактивного артрита**



На *рисунке 2* представлен график, позволяющий наглядно оценить различие случаев острого и хронического течения РеА по значениям дискриминантного корня.

На *рисунке 2* видно, что точки графика, характерные для хронического варианта РеА, в целом имеют более высокие значения корня ROOT1, чем для больных с острым течением этой болезни. Вместе с тем отмечается четыре случая нарушения данной закономерности, что свидетельствует о некоторых ограничениях иммунологических показателей сыворотки крови для распознавания стадий реактивного артрита. На *рисунке 2* такие точки отмечены кружками.

Как было показано ранее, для копрофильтратов такие ограничения полностью отсутствуют. Так, на *рисунке 1* не наблюдается ни одного попадания теста хронического больного в область острого течения РеА.

Интерпретация структуры корня ROOT1 для сыворотки крови свидетельствует о том, что хронизация артрита здесь связана с возрастанием роли последних элементов дискриминантного ряда, отсортированного по факторным нагрузкам, а именно  $0,4CRP + 0,43IL6 + 0,83INF-g$ . При этом наблюдаемая степень хронизации этим нагрузкам явно пропорциональна. Параллельно этому процессу заметно, что вплоть до отрицательных значений снижается уровень интерлейкина-17 и лизоцима:  $-0,7(IL-17) - (0,3) \text{ лизоцим}$ .

Для острой стадии, когда значения ROOT1 низки, типична обратная картина, при которой возрастает роль IL-17 и лизоцима, а CRP, IL-6 и INF-g, напротив, снижаются.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ исследуемых иммунологических показателей копрофильтратов и сыворотки крови больных с острым и хроническим течением РеА позволил сделать следующие выводы:

■ Иммунологические показатели как сыворотки крови, так и копрофильтратов подтверждают возможность использования их для диагностики и прогнозирования клинического течения и исхода реактивного артрита.

■ Сравнительные данные дискриминантного анализа иммунологических показателей в копрофильтратах и сыворотке крови больных РеА в зависимости от клинического варианта течения артрита доказывают, что более точным и убедительным является способ прогнозирования исхода РеА по данным определения изучаемых иммунорегуляторных пептидов и острофазовых белков в копрофильтратах больных.

■ Полученные данные имеют важное прикладное значение, так как свидетельствуют о возможности использования с достаточно высокой точностью прогнозирования клинического течения и исхода артрита, основанного на определении в копрофильтратах IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10, лактоферрина. Доказано, что острое течение РеА ассоциировано с высоким уровнем в копрофильтратах лактоферрина и TNF- $\alpha$ , хроническое течение – с увеличением значений IL-6 и IL-10.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Баранов А.А., Шувалова М.П. и др. Ревматические заболевания у детей в Российской Федерации: масштаб проблемы. *Педиатрия. Приложение 3 «Актуальные вопросы детской кардиологии на VII конгрессе педиатров России»*, 2003: 2-10. / Alekseeva EI, Baranov AA, Shuvalova MP. Rheumatic diseases in children in the Russian Federation: scale of the problem. *Pediatrics. Appendix 3 Aktualnye Voprosy Detskoy Kardiologii Na VII Kongresse Peditrov Rossii*, 2003: 2-10.
2. Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT et al. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2015, 27(4): 319-325.
3. Hreggvidsdottir HS, Noordenbos T, Baeten DL. Inflammatory pathways in spondyloarthritis. *Molecular Immunology*, 2014, 57(1): 28-37.
4. Chen K, Kolls JK. Interleukin-17A (IL17A). *Gene*, 2017, 614: 8-14.
5. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting. *Trends Mol Med*, 2016, 22(3): 230-41. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001.
6. Smith JA, Colbert RA. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66: 231-241.
7. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK. Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 2017, 19: 51. doi:10.1186/s13075-017-1249-5.
8. Rosenbaum JT, Asquith MJ. The microbiome: A revolution in treatment for rheumatic diseases? *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2016, 18: 62.
9. Isailovic N, Daigo K, Mantovani A, Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *Journal of Autoimmunity*, 2015, 60: 1-11.
10. Wendling D, Guillot X, Prati C. The IL-23/Th 17 pathway in spondyloarthritis: the royal road? *Joint Bone Spine*, 2015, 82(1): 1-4.
11. Miossec P. Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice. *RMD Open*, 2017, 3(1): e000284. doi:10.1136/rmdopen-2016-000284.
12. Yago T, Nanke Y, Kawamoto M et al. IL-23 and Th17 Disease in Inflammatory Arthritis. Andr s E, ed. *Journal of Clinical Medicine*, 2017, 6(9): 81. doi:10.3390/jcm6090081.
13. Насонов Е.Л. Реактивные артриты. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 86-91. / Nasonov EL. Reactive arthritis. Clinical guidelines. Rheumatology. Edited by Nasonova EL, Moscow: GEOTAR-Media, 2008: 86-91.
14. Гапонова Т.В. Клинико-иммунологические взаимосвязи при реактивных артритах различной этиологии: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009, 116 с. / Gaponova TV. Clinico-immunological associations with reactive arthritis of various etiologies: Dissertation of PhD in medicine. St. Petersburg., 2009, 116 p.
15. Исаканова А.О. Иммуногенетическая характеристика реактивного артрита в зависимости от клинической картины и этиологических вариантов его развития. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2000, 24 с. / Isakanova AO. Immunogenetic characteristics of reactive arthritis depending on the clinical picture and etiological variants of its development. Extended abstract of PhD in medicine Dissertation. Chelyabinsk, 2000, 24 p.
16. Чаплыгина Л.Н. Клинико-диагностическое значение лактоферрина и молекул цитокинов у больных реактивными артритами. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, Ярославль, 2007, 24 с. / Chaplygina LN. Clinical and diagnostic value of lactoferrin and cytokine molecules in patients with reactive arthritis. Extended abstract of PhD in medicine Dissertation, Yaroslavl, 2007, 24 p.
17. Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2014, 28(5): 687-702.
18. Ohland CL, Jobin C. Microbial activities and intestinal homeostasis: A delicate balance between health and diseases. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, 1(1): 28-40.
19. Omenetti S, Pizarro TT. The Treg/Th17 Axis: A Dynamic Balance Regulated by the Gut Microbiome. *Front Immunol*, 2015, 6: 639.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Данилова Елена Ивановна** – к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института последипломного образования, Оренбургский государственный медицинский университет

**Челпченко Ольга Ефимовна** – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН

**Никифоров Игорь Александрович** – кандидат геологоминералогических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН

**Чайникова Ирина Николаевна** – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН

**Перунова Наталья Борисовна** – профессор РАН, зав. лабораторией биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН

**Иванова Елена Валерьевна** – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН

**Федотова Лариса Петровна** – аспирант Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН