

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-09>
УДК: 616-008.6-078-097



Українська адаптація номенклатури міжнародної погоджувальної групи типів світіння антиядерних (антинуклеарних) антитіл

Тарасов Є.В., <https://orcid.org/0000-0001-6809-5921>, e-mail: yevhen.tarasov@onmedu.edu.ua
Куртова М.М., <https://orcid.org/0000-0003-4060-619X>, e-mail: marianna.kurtova@onmedu.edu.ua
Кольцова І.Г., <https://orcid.org/0000-0001-8784-7068>, e-mail: iryna.koltsova@onmedu.edu.ua
Шевчук Г.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-5041-7283>, e-mail: anna.shevchuk@onmedu.edu.ua
Грузевський О.А., <https://orcid.org/0000-0003-1953-8380>, e-mail: oleksandr.hruzevskiy@onmedu.edu.ua

Одеський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Одеса, Україна

Ukrainian adaptation of the nomenclature of the International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns

Tarasov Ye.V., <https://orcid.org/0000-0001-6809-5921>, e-mail: yevhen.tarasov@onmedu.edu.ua
Kurtova M.M., <https://orcid.org/0000-0003-4060-619X>, e-mail: marianna.kurtova@onmedu.edu.ua
Koltsova I.H., <https://orcid.org/0000-0001-8784-7068>, e-mail: iryna.koltsova@onmedu.edu.ua
Shevchuk A.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-5041-7283>, e-mail: anna.shevchuk@onmedu.edu.ua
Gruzevskiy O.A., <https://orcid.org/0000-0003-1953-8380>, e-mail: oleksandr.hruzevskiy@onmedu.edu.ua

Odesa National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine

Ключові слова:

антинуклеарні антитіла, номенклатура ICAP, реакція непрямой імунофлюоресценції, аутоімунні захворювання, системні захворювання сполучної тканини (СЗСТ).

Для кореспонденції:

Тарасов Євген Васильович
Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра загальної та клінічної епідеміології та біобезпеки з курсом мікробіології та вірусології; пров. Валіховський, буд. 2, м. Одеса, Україна, 65082; e-mail: yevhen.tarasov@onmedu.edu.ua

© Тарасов Є.В., Куртова М.М., Кольцова І.Г., Шевчук Г.Ю., Грузевський О.А., 2024

Для цитування:

Тарасов Є.В., Куртова М.М., Кольцова І.Г., Шевчук Г.Ю., Грузевський О.А. Українська адаптація номенклатури міжнародної погоджувальної групи типів світіння антиядерних (антинуклеарних) антитіл. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 3(50). С. 387–413. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-09>

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Діагностика аутоімунних захворювань залишається складним багатоетапним процесом, який включає різноманітні методи лабораторних досліджень. Золотим стандартом серологічної діагностики системних захворювань сполучної тканини є реакція непрямой імунофлюоресценції на HEp-2 клітинах. Результатом такого дослідження є опис морфологічного патерну (типу світіння) HEp-2 клітин, що корелює з відповідними аутоантитілами і дозволяє спрямувати подальшу діагностику. Найновіша та найповніша спроба визначити та описати типи світіння HEp-2 клітин при реакції непрямой імунофлюоресценції була зроблена в рамках Міжнародної погоджувальної групи типів світіння антиядерних антитіл (АЯА) (антинуклеарних антитіл (АНА)) (ICAP).

Мета роботи – адаптувати номенклатуру ICAP для створення національних настанов в українській системі охорони здоров'я.

Матеріали та методи. Основою створення української адаптації слугували матеріали Міжнародної погоджувальної групи типів світіння антиядерних антитіл.

Результати та їх обговорення. У статті розглянуті та описані різні типи світіння із введенням україномовних термінів для використання під час опису результатів реакції непрямой імунофлюоресценції на HEp-2 клітинах.

Висновки. Із впровадженням та універсальним використанням української адаптації номенклатури Міжнародної погоджувальної групи типів світіння антиядерних антитіл лабораторна діагностика аутоімунних захворювань сполучної тканини наблизиться до міжнародних стандартів, що створить комфортні умови інтеграції міжнародних протоколів діагностики та лікування системних захворювань сполучної тканини.

Key words:

antinuclear antibodies, ICAP nomenclature, indirect immunofluorescence reaction, autoimmune diseases, systemic diseases of connective tissue (SARDs).

For correspondence:

Tarasov Yevhen Vasylovich

Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of General and Clinical Epidemiology and Biosafety with a Course in Microbiology and Virology;
2 Valikhovskiy lane, Odesa, Ukraine, 65082;
e-mail: yevhen.tarasov@onmedu.edu.ua

© Tarasov Ye.V., Kurtova M.M.,
Koltsova I.H., Shevchuk A.Yu.,
Gruzevskiy O.A., 2024

ABSTRACT

Background. Diagnosis of autoimmune diseases remains a complex multi-stage process that includes various methods of laboratory testing. The gold standard for serological diagnosis of autoimmune connective tissue disorders is the indirect immunofluorescence assay (IFA) on HEp-2 cells. The result of the test is a description of the morphological pattern observed in the assay, which correlates with the corresponding autoantibodies and allows to direct further diagnostics. The most recent and most comprehensive attempt to describe HEp-2 IFA patterns was made by the International Consensus on Antinuclear Antibody (ANA) Patterns (ICAP).

Purpose. Ukrainian adaptation of the ICAP nomenclature was developed to provide for seamless harmonization and integration with international protocols.

Materials and methods. Ukrainian adaptation was based on the materials the International Consensus on Antinuclear Antibody (ANA) Patterns (ICAP).

Results. Ukrainian nomenclature of HEp-2 IFA patterns is provided in accordance with ICAP nomenclature, to be used a tool for comprehensive description of HEp-2 IFA results and guidance for clinicians.

Conclusions. With the introduction and universal use of the Ukrainian adaptation of ICAP nomenclature, the laboratory diagnosis of autoimmune connective tissue diseases is approaching international standards, which creates conditions for the integration of international protocols for the diagnosis and treatment of these pathologies.

For citation:

Tarasov YeV, Kurtova MM, Koltsova IH, Shevchuk AYu, Gruzevskiy OA. Ukrainian adaptation of the nomenclature of the International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2024;32(3(50)):387–413. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-09>

ВСТУП

Антинуклеарні антитіла (АНА) є важливим діагностичним маркером системних захворювань сполучної тканини. Зазвичай, наявність АНА визначається за допомогою реакції непрямой імунофлюоресценції (РНІФ) на HEp-2 клітинах.

Найновіша та найповніша спроба визначити та описати типи світіння HEp-2 клітин при реакції непрямой імунофлюоресценції була зроблена в рамках Міжнародної погоджувальної групи типів світіння антиядерних антитіл (АЯА) (антинуклеарних антитіл (АНА)) (ICAP). Номенклатура ICAP є базою для опису типів світіння HEp-2 клітин та може бути використана як основа для створення національних настанов, як це було зроблено в інших країнах, наприклад, у Бразилії [1].

З огляду на рекомендації Європейської федерації лабораторної медицини (EFLM), Комітету зі стандартизації аутоантитіл (EASI), що є підкомітетом Комітету з оцінки якості та стандартизації Міжнародного об'єднання імунологічних товариств (IUIS) та ICAP, для того, щоб максимально передати клінічно значущу інформацію, результати HEp-2 скринінгу рекомендовано представляти не тільки із вказаним типом світіння HEp-2 клітин, а й титром (найбільше розведення, що дає позитивний результат) та скринінговим розведенням, що використовується [2].

Мета роботи – адаптувати номенклатуру ICAP для створення національних настанов в українській системі охорони здоров'я.

INTRODUCTION

Antinuclear antibodies (ANA) are an important diagnostic marker of systemic autoimmune rheumatic diseases (SARD). Usually, the presence of ANA is determined using the indirect immunofluorescence assay (IFA) on HEp-2 cells.

The most recent and comprehensive attempt to define and describe the fluorescence patterns of HEp-2 cells by indirect immunofluorescence was made by the International Consensus on Antinuclear Antibody (ANA) Patterns (ICAP). The ICAP nomenclature is the basis for describing morphological patterns observed in the indirect immunofluorescence assay on HEp-2 cells and can be used as a basis for creating national guidelines, as has been done in other countries, for example in Brazil [1].

In view of the recommendations of the European Federation of Laboratory Medicine (EFLM), the Committee for Standardization of Autoantibodies (EASI), which is a subcommittee of the Committee for Quality Assessment and Standardization of the International Union of Immunological Societies (IUIS) and ICAP, in order to maximize the relaying of clinically relevant information, HEp-2 screening results are recommended to be presented not only with the HEp-2 IFA patterns, but also with the titer (highest dilution that gives a positive result) and the screening dilution used [2].

Objective – of this work was to adapt the ICAP nomenclature for the creation of national guidelines in the Ukrainian health care system.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У кооперації з міжнародною погоджувальною групою ICAP було сформовано групу з української адаптації номенклатури ICAP ([3], див.

MATERIALS AND METHODS

In cooperation with the International Consensus on Antinuclear Antibody (ANA) Patterns (ICAP), a working group on the Ukrainian adaptation of the ICAP nomen-

<https://www.anapatterns.org/>) до якої увійшли спеціалісти з лабораторної діагностики системних захворювань з різних лабораторних центрів України.

Ілюстрації, використані в статті, належать Міжнародній погоджувальній групі типів світіння антиядерних антитіл. Для кожного типу світіння описаного нижче можна знайти додаткову інформацію та зображення на веб-ресурсі погоджувальної групи.

clature ([3], see <https://www.anapatterns.org/>) was formed, consisting of specialists in laboratory diagnostics of systemic diseases from various laboratory centers of Ukraine.

The illustrations used in the article belong to the International Consensus on Antinuclear Antibody (ANA) Patterns (ICAP). For each pattern described below, additional information and images can be found on the consensus web-page.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Термін «антинуклеарні антитіла», або АНА (іноді антиядерні антитіла, або АЯА), широко використовується в клінічній та лабораторній практиці останні 50 років. Проте прикметник «антинуклеарні» в АНА не включає антитіла до «не-ядерних» антигенів клітини, що також входять до АНА-антитіл. Незважаючи на це, термін АНА зберігається з огляду на історію та зручність використання. Тому у випадку виявлення чіткого цитоплазматичного чи мітотичного світіння під час реакції непрямой імуофлуоресценції результат АНА буде інтерпретовано як позитивний.

Більшість типів світіння HEp-2 клітин розділено на такі групи: ядерні, цитоплазматичні та мітотичні; негативний тип світіння віднесено до окремої групи. Номенклатура та дерево класифікації приведено на рисунку 1. Номенклатура ICAP вирізняє типи світіння, які мають визначитися всіма лабораторіями, що проводять HEp-2 скринінг (компетентний рівень) та ті, ідентифікація яких є більш складною та вимагає високої кваліфікації спеціалістів, що виконують дослідження (експертний рівень).

Варто зауважити, що існуюче розподілення на компетентний (помаранчеві комірки) та експертний (зелені комірки) рівні є тимчасовим та може з часом змінитися у зв'язку з накопиченням нових даних та оновленнями консенсусу. Проте, типи світіння компетентного рівня настійно рекомендовано до видачі. Типи світіння компетентного рівня розташовані у верхньому рівні дерева класифікації. Кожному типу світіння відповідає код, який вказано під його назвою у відповідній комірці. Так, наприклад, гомогенному ядерному типу світіння відповідає код AC-1 (anti-cell pattern 1 – AC-1). Використання коду дозволяє легко і об'єктивно оцінити тип світіння, а також дозволяє легко знайти додаткову інформацію на веб-ресурсі консенсусу на сайті ICAP (www.ANAPatterns.org). Призначення AC кодів зазвичай відбувається зліва направо та зверху вниз. Так, дерево класифікації станом на вересень 2021 року містить 13 типів світіння компетентного рівня. 8 з них належать до групи ядерного типу світіння, а саме: гомогенний, щільний дрібнозернистий, центромери, зернистий, окремі точки в ядрі, ядерцевий, ядерна мембрана та плеоморфний. Решта 5 типів світіння компетентного рівня належать до цитоплазматичного типу: волокнистий, зернистий, мітохондріальний, Гольджі-подібний, палички та кільця. Виявлення останнього залежить від HEp-2 клітин, що використовуються для HEp-2 скринінгу [4–6]. Варто зауважити, що не всі можливі типи світіння включено до класифікації і зміни можливі в нових оновленнях консенсусу.

The term antinuclear antibodies, or ANA, has been widely used in clinical and laboratory practice for the past 50 years. However, the adjective «antinuclear» in ANA does not include antibodies to «non-nuclear» cell antigens, which are also included in ANA antibodies. Despite this, the term ANA is retained due to history and ease of use. Therefore, if clear cytoplasmic or mitotic pattern is observed during HEp-2 IFA, the ANA result will be interpreted as positive.

Most types of HEp-2 cells patterns are divided into the following groups: nuclear, cytoplasmic and mitotic; the negative pattern is assigned to a separate group. The nomenclature and classification tree are shown in Figure 1. The ICAP nomenclature distinguishes patterns that should be identified by all laboratories performing HEp-2 screening (competent level) and those which identification is more difficult and requires high qualification of the specialists performing the assay (expert level).

It should be noted that the existing division into competent (orange cells) and expert (green cells) levels is temporary and may change over time due to the accumulation of new data and consensus updates. However, competent level patterns are strongly recommended to be reported. Competent level patterns are located at the top level of the classification tree. Each pattern corresponds to a code that is indicated under its name in the corresponding cell. So, for example, the code AC-1 (anti-cell pattern 1 – AC-1) corresponds to a nuclear homogeneous pattern. Using the code makes it easy and objective to assess the pattern, and makes it easy to find additional information on the consensus page on the ICAP site (www.ANAPatterns.org). Assignment of AC codes is usually from left to right and top to bottom. The classification tree as of September 2021 contains 13 types of competent level patterns. 8 of them belong to the group of nuclear pattern, namely: homogeneous, dense fine speckled, centromere, speckled, discrete nuclear dots, nucleolar, nuclear envelop and pleomorphic. The remaining 5 types of competent-level patterns belong to the cytoplasmic type: fibrillar, speckled, mitochondrial, Golgi-like, rods and rings. Detection of the latter depends on HEp-2 cells used for HEp-2 screening [4–6]. It is worth noting that not all possible types of fluorescence patterns are included in the classification and changes are possible in new updates of the consensus.



Рис. 1. Номенклатура та дерево класифікації типів світіння HEp-2 клітин

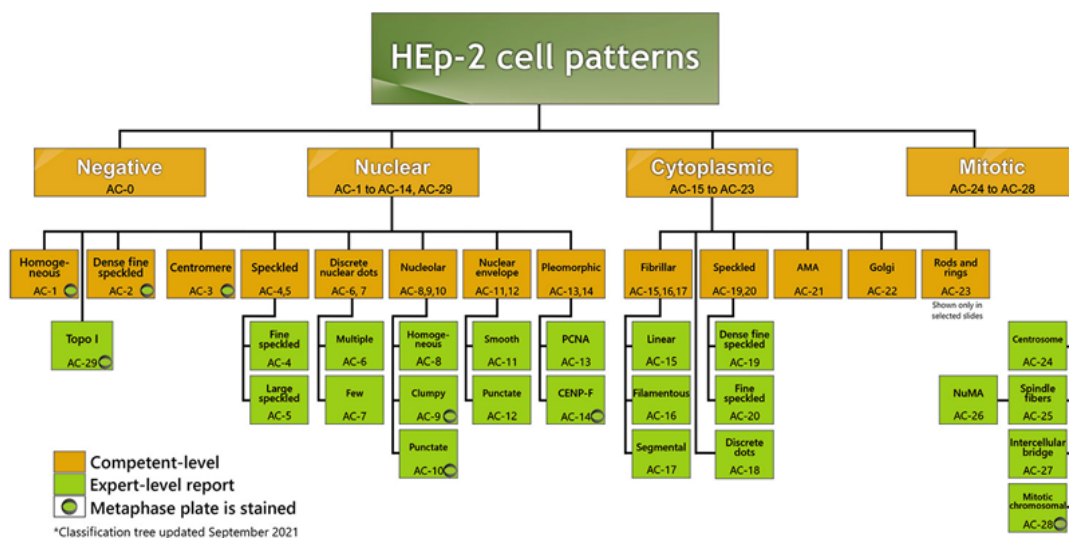


Fig. 1. Nomenclature and classification tree of HEp-2 cells patterns.

Ядерні типи світіння

Ядерні типи світіння визначаються як такі, що демонструють флюоресценцію нуклеоплазми HEp-2 клітин в інтерфазі, в незалежності від того чи забарвлений конденсований хроматин клітин, що діляться. Залежно від характеру забарвлення нуклеоплазми в інтерфазних клітинах вирізняють 15 ядерних типів світіння (таблиця 1). Номенклатура ядерних типів світіння базується на характеристичі світіння нуклеоплазми (гомогенне чи зернисте) та субкомпонентів ядра (ядерця чи центромери). Гомогенний, зернистий, центромери та ядерця – це головні групи типів світіння, що слід враховувати на компетентному рівні у всіх лабораторіях, що виконують HEp-2 скринінг. Якщо існує асоціація між типом світіння та відповідним антигеном, то для його опису використовується назва антигену з додаванням «-подібний» (наприклад, PCNA-подібний тип світіння). Варто зауважити, що використання терміну «-подібний» для опису світіння не виключає необхідності використання подальших досліджень для підтвердження специфічності антитіл. Так, напри-

Nuclear patterns

Nuclear patterns are defined as those demonstrating fluorescence of the nucleoplasm of HEp-2 cells in interphase, regardless of whether the condensed chromatin of dividing cells is stained or not. Depending on the nature of nucleoplasm staining in interphase cells, 15 types of nuclear patterns are distinguished (Table 1). The nomenclature of nuclear patterns is based on the characteristics of the fluorescence of the nucleoplasm (homogeneous or speckled) and subcomponents of the nucleus (nucleoli or centromeres). Homogeneous, speckled, centromeres, and nucleoli are the main groups of patterns that should be considered competently in all laboratories performing HEp-2 screening. If there is an association between the pattern and the corresponding antigen, then the name of the antigen with the addition of «-like» is used to describe it (eg, PCNA-like pattern). It should be noted that the use of the term «-like» to describe the fluorescence does not preclude the use of further immunoassays to confirm the specificity of the antibodies. Thus, for example, Western blotting,

лад, вестернблотинг, імунопреципітація, подвійна імунодифузія, імуноферментний аналіз, лінійні блоти, хемілюмінісценція та інші методи можуть бути використані для підтвердження специфічності антитіл.

immunoprecipitation, double immunodiffusion, enzyme-linked immunosorbent assay, linear blots, chemiluminescence, and other methods can be used to confirm antibody specificity.

Таблиця 1. Ядерні типи світіння у відповідності до характеру світіння окремих компонентів інтерфазних ядер та світіння клітин, що діляться
Table 1. Nuclear patterns defined by reactivity with distinct nuclear compartments in interphase cells and staining of mitotic cells

		Характеристика світіння / Characteristics of fluorescence					
		Нуклеоплазма Nucleoplasm	Ядерця Nucleoli	Конденсований хроматин Metaphase chromosomal plate	Метафазна цитоплазма Metaphase cytoplasm	Мітотичний апарат Mitotic apparatus	Інтерфазна цитоплазма Interphase cytoplasm
1		2	3	4	5	6	7
Ядерний гомогенний (AC-1) Nuclear homogeneous (AC-1)		Гомогенне Homogeneous	+/-	Гомогенне Homogeneous	-	-	-
Ядерний щільний дрібнозернистий (AC-2) Nuclear dense fine speckled (AC-2)		Дрібні гетерогенні гранули Heterogeneous fine speckles	-	Дрібні гетерогенні гранули Heterogeneous fine speckles	-	-	-
Зернистий Speckled	Ядерний дрібнозернистий (AC-4) Nuclear fine speckled (AC-4)	Однакові дрібні гранули Uniform fine speckles	+/-	-	Дифузні дрібні гранули Diffuse fine speckles	-	-
	Ядерний велико/грубо зернистий (AC-5) Nuclear large/coarse speckled (AC-5)	Крупні гранули різного розміру Variably sized large speckles	-	-	Дифузні дрібні гранули Diffuse fine speckles	-	-
Окремі точки в ядрі Discrete nuclear dots	Множинні ядерні точки (AC-6) Multiple nuclear dots (AC-6)	~10 точок ~10 dots	-	Рідко поодинокі точки Rarely occasional dots	+/-	-	-
	Поодинокі ядерні точки (AC-7) Few nuclear dots (AC-7)	1–6 точок 1–6 dots	-	Рідко поодинокі точки Rarely occasional dots	-	-	-
Центромери (AC-3) Centromere (AC-3)		40–80 точок 40–80 dots	-	40–80 точок розташовані вздовж хроматину 40–80 aligned dots	-	-	-
Ядерцевий Nucleolar	Ядерцевий гомогенний (AC-8) Homogeneous nucleolar (AC-8)	-	Гомогенне Homogeneous	-	Дифузно гомогенне Diffuse homogeneous	-	-
	Ядерцевий грудковий (AC-9) Clumpy nucleolar (AC-9)	-	Крупнозернисте, нерівномірне Large granular	Перихромосомне Perichromosomal	+/-	-	-
	Ядерцевий точковий (AC-10) Punctate nucleolar (AC-10)	-	Дрібнозернисте Fine speckled	1–5 яскравих точок (NOR) 1–5 bright pairs of spots (NOR)	+/-	-	-
Ядерна мембрана Nuclear envelope	Мембранний однорідний (AC-11) Smooth nuclear envelope (AC-11)	Гомогенне світіння ядерної мембрани Homogeneous staining of nuclear envelope	-	-	Дифузне Diffuse	-	-
	Мембранний зернистий (AC-12) Punctate nuclear envelope (AC-12)	Зернисте світіння ядерної мембрани Granular staining of nuclear envelope	-	-	Гомогенне/щільне дрібнозернисте Homogeneous/dense speckled	-	-

Продовження таблиці 1
Continuation of the table 1

	1	2	3	4	5	6	7
Плеоморфний Pleomorphic	PCNA-подібний (AC-13) PCNA-like (AC-13)	Варіабельне зернисте в S-фазі мітозу Variably sized speckles in S-phase cells	Позитивне в пізній S-фазі Positive in late S-phase	–	–	–	–
	CENP-F-подібний (AC-14) CENP-F-like (AC-14)	Дрібнозернисте в G2-фазі мітозу Fine granular in G2-phase	–	40–80 точок розташовані вздовж хроматину 40–80 aligned dots	Дифузне Diffuse	Міжклітинний місток Midbody	–
ДНК топоізомераза I-подібний (AC-29) DNA topoisomerase I (topo I)-like (AC-29)	Дифузне дрібнозернисте Diffuse fine speckled		+/-	дрібнозернисте світіння та інтенсивне світіння NOR Fine speckled and strong staining of NOR	ніжна сітка від перинуклеарного простору до цитоплазматичної мембрани Delicate network radiating from the perinuclear area towards the plasma membrane	–	ніжна сітка від перинуклеарного простору до цитоплазматичної мембрани Delicate network radiating from the perinuclear area towards the plasma membrane

Антигенні асоціації та синоніми згідно з гістологічною номенклатурою наведені в таблиці 2. До таблиці також внесено аутоантигени, а також захворювання, що асоційовані з ядерними типами світіння.

Antigenic associations and synonyms according to histological nomenclature are given in Table 2. The table also includes autoantigens, as well as diseases associated with nuclear patterns.

Таблиця 2. Попередня номенклатура ядерних типів світіння, а також їх асоціації з антигенами та захворюваннями
Table 2. Previous nomenclature of nuclear patterns and association with specific antigens and diseases

Тип світіння / ANA pattern		Попередня номенклатура Previous nomenclature	Асоціація з антигеном Antigen associations	Асоціація із захворюванням Disease association
1	2	3	4	5
Ядерний гомогенний (AC-1) Nuclear homogeneous (AC-1)		Дифузний Diffuse	длДНК, нуклеосоми, гістони dsDNA, nucleosomes, histones	СЧВ, медикаментозний червоний вовчак, ювенільний ідіопатичний артрит SLE, drug-induced lupus, juvenile idiopathic arthritis
Щільний дрібнозернистий (AC-2) Nuclear dense fine speckled (AC-2)		–	DFS70/LEDGF	Рідко при СЧВ, СШ, ССД Rare in SLE, SjS, SSc
Зернистий / Speckled	Ядерний дрібнозернистий (AC-4) Nuclear fine speckled (AC-4)	Дрібний гранулярний Small granular	SS-A/Ro, SS-B/La, Mi-2, TIF1γ, TIF1β, Ku	СШ, СЧВ, ДМ, ССД/ПМ перехресний синдром SjS, SLE, DM, SSc/PM overlap
	Ядерний велико/грубо зернистий (AC-5) Nuclear large/coarse speckled (AC-5)	Сплайсосоми/ядерний матрикс Spliceosome/nuclear matrix	hnRNP, U1RNP, Sm, РНК полімераза III hnRNP, U1RNP, Sm, RNA polymerase III	ЗЗСТ, СЧВ, ССД MCTD, SLE, SSc
Окремі точки в ядрі Discrete nuclear dots	Множинні ядерні точки (AC-6) Multiple nuclear dots (AC-6)	6–20 точок в ядрі, NSpl, PML тільця 6–20 nuclear dots, NSpl, PML bodies	Sp-100, PML (тільця промієлоцитарної лейкемії) білки, MJ/NXP-2 Sp100, PML proteins, MJ/NXP-2	ПБЦ, СЗСТ, ДМ/ПМ PBC, SARD, PM/DM
	Поодинокі ядерні точки (AC-7) Few nuclear dots (AC-7)	1–6 точок в ядрі, коїлінові тільця, тільця Кахаля 1–6 nuclear dots, coiled body, Cajal bodies	p80-коїлін, SMN p80-coilin, SMN	СШ, СЧВ, ССД, ПМ, безсимптомні пацієнти SjS, SLE, SSc, PM, asymptomatic individuals
Центромери (AC-3) Centromere (AC-3)		Кінетохори Kinetochores	CENP-A/B (C)	Лімітована шкірна ССД, ПБЦ Limited cutaneous SSc, PBC
Ядерцевий / Nucleolar	Ядерцевий гомогенний (AC-8) Homogeneous nucleolar (AC-8)	–	PM/ScI-75, PM/ScI-100, Th/To, B23/нуклеофозмін, нуклеолін, No55/SC65 PM/ScI-75, PM/ScI-100, Th/To, B23/nucleophosmin, nucleolin, No55/SC65	ССД, ССД/ПМ перехресний синдром SSc, SSc/PM overlap
	Ядерцевий грудковий (AC-9) Clumpy nucleolar (AC-9)	–	U3-snoRNP/фібрилярин U3-snoRNP/fibrillarlin	ССД SSc
	Ядерцевий точковий (AC-10) Punctate nucleolar (AC-10)	Ядерцевий зернистий Nucleolar speckled	РНК полімераза I, hUBF/NOR-90 RNA polymerase I, hUBF/NOR-90	ССД, СШ SSc, SjS

Продовження таблиці 2
Continuation of the table 2

1	2	3	4	5
Ядерна мембрана Nuclear envelope	Мембранний однорідний (AC-11) Smooth nuclear envelope (AC-11)	Периферичне світіння ядра, ядерна мембрана, мембранний Nuclear rim, nuclear membrane, membranous	Ламінін А,В,С або лімінін-асоційовані білки Lamins A, B, C, or lamin-associated proteins	СЧВ, СШ, серонегативний артрит SLE, SJS, seronegative arthritis
	Мембранний зернистий (AC-12) Punctate nuclear envelope (AC-12)	Пори ядерної мембрани Nuclear membrane pores	Білки порового комплексу ядерної мембрани (наприклад, gp210) Nuclear pore complex proteins (e.g., gp22)	ПБЦ PBC
Плеоморфний Pleomorphic	PCNA-подібний (AC-13) PCNA-like (AC-13)	–	PCNA	СЧВ, інші стани SLE, other conditions
	CENP-F-подібний (AC-14) CENP-F-like (AC-14)	MSA-3, NSp-II	CENP-F	Онкологічна патологія, інші стани Cancer, other conditions
ДНК топоізомераза I-подібний (AC-29) DNA topoisomerase I (topo I)-like (AC-29)	Scl-70-подібний, Scl-86, DNA Topo I Scl-70-like, Scl-86, DNA Topo I		ДНК топоізомераза I DNA topoisomerase I	ССД SSc

Гомогенний (AC-1)

Гомогенний ядерний тип світіння (AC-1) це перший головний тип світіння, що має розглядатися на компетентному рівні усіма лабораторіями, що виконують HEp-2 скринінг. Він характеризується гомогенною і рівномірною флюоресценцією всієї нуклеоплазми (рис. 2). Ядерця можуть бути забарвлені або не забарвлені залежно від клітинного субстрату. Сироватки з високою концентрацією антитіл можуть давати інтенсивне світіння периферії інтерфазного ядра. Конденсований хроматин клітин у мітозі (метафаза, анафаза та телофаза) інтенсивно гомогенно забарвлений. Гомогенний ядерний тип світіння асоційований з антитілами до компонентів хроматину, таких як подвійний ланцюг ДНК, нуклеосоми та гістони. Вкрай важливо диференціювати гомогенний ядерний тип світіння від щільного дрібнозернистого типу світіння, оскільки вони мають різну клінічну значимість.

Homogeneous (AC-1)

Nuclear homogeneous pattern (AC-1) is the first major fluorescence type that should be considered competently by all HEp-2 screening laboratories. It is characterized by homogeneous and uniform fluorescence of the entire nucleoplasm (Figure 2). Nucleoli can be stained or not depending on the cell substrate. Sera with a high concentration of antibodies can give an intense fluorescence of the periphery of the interphase nucleus. Condensed chromatin of cells in mitosis (metaphase, anaphase and telophase) is intensely homogeneously stained. The nuclear homogeneous pattern is associated with antibodies to chromatin components such as double-stranded DNA (dsDNA), nucleosomes, and histones. It is extremely important to differentiate a nuclear homogeneous pattern from a dense fine speckled pattern, as they have different clinical significance.

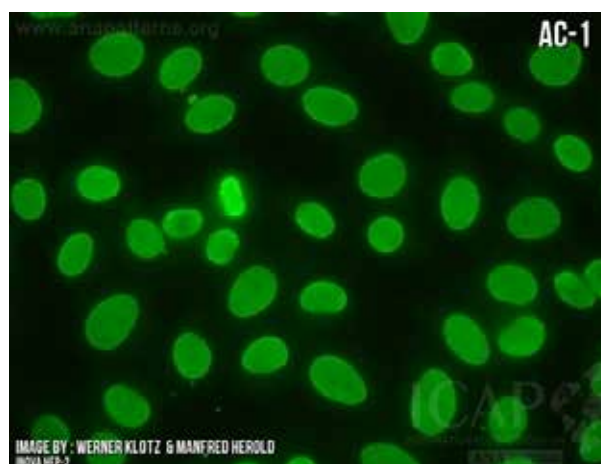


Рис. 2. Гомогенний ядерний тип світіння (AC-1)
Fig. 2. Nuclear homogeneous (AC-1)

Зернистий (AC-2, 4, 5)

Наступною важливою групою світіння, що мають визначатися на компетентному рівні є зернистий тип. Розрізняють дрібнозернистий та велико/грубозернистий типи світіння залежно від розміру зерен в ядрах

Speckled (AC-2, 4, 5)

The next important group of patterns, which should be determined at a competent level, is the speckled type. Distinguish fine speckled and large/coarse speckled patterns, depending on the size of speckles

інтерфазних клітин. Так велико/грубозернистий (рис. 5) тип світіння (AC-5) характеризується щільними зернами середнього розміру з великими зернами по всій нуклеоплазмі інтерфазних ядер. Зазвичай, ядрця та конденсований хроматин не забарвлені. Ядерний дрібнозернистий (рис. 4) тип світіння (AC-4) характеризується рівномірним дрібнозернистим світінням всієї нуклеоплазми. Ядрця можуть бути забарвлені (наприклад, SS-B/La або Ku) або ні. Конденсований хроматин клітин у мітотичних клітинах (метафаза, анафаза та телофаза) зазвичай не забарвлений. Цитоплазма клітин у метафазі при велико/грубозернистому та дрібнозернистому типах світіння має дрібнозернисте світіння, що може ущільнюватися біля метафазної пластинки, проте останнє не є визначною характеристикою цього типу світіння.

Головним діагностичним викликом є розрізнити щільний дрібнозернистий тип світіння (AC-2) від гомогенного та зернистих типів. Для AC-2 характерним є щільне та гетерогенне зернисте забарвлення як нуклеоплазми в інтерфазних клітинах, так і, на відміну від інших зернистих типів світіння, конденсованого хроматину в метафазі (рис. 3) [7, 8].

in the nuclei of interphase cells. So large/coarse speckled (Figure 5) pattern (AC-5) is characterized by dense medium-sized dense speckles with large speckles throughout the nucleoplasm of interphase nuclei. Normally, nucleoli and condensed chromatin are not stained. Nuclear fine speckled (Figure 4) pattern (AC-4) is characterized by uniform fine speckled fluorescence of the entire nucleoplasm. Nuclei may be stained (eg, SS-B/La or Ku) or not. Condensed chromatin of mitotic cells (metaphase, anaphase, and telophase) is usually not stained. Cytoplasm of cells in metaphase with large/coarse speckled and fine speckled patterns has a fine speckled fluorescence that can be concentrated near the metaphase plate, but the latter is not a prominent characteristic of this type of fluorescence.

The main diagnostic challenge is to distinguish the nuclear dense fine speckled pattern (AC-2) from the homogeneous and speckled ones. AC-2 is characterized by dense and heterogeneous speckled staining of both nucleoplasm in interphase cells and, unlike other speckled types of fluorescence, condensed chromatin in metaphase (Figure 3) [7, 8].

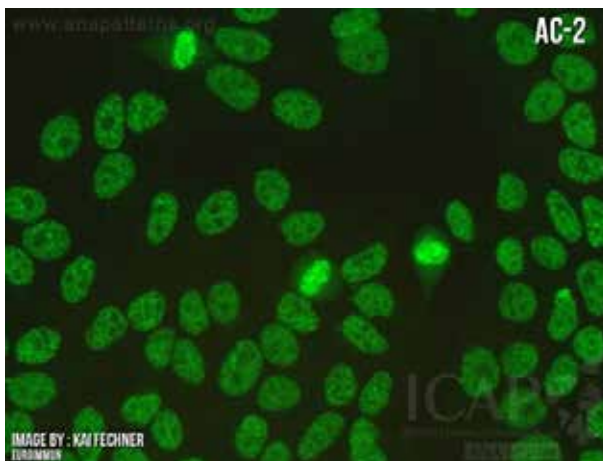


Рис. 3. Щільний дрібнозернистий тип світіння (AC-2)
Fig. 3. Nuclear dense fine speckled (AC-2)

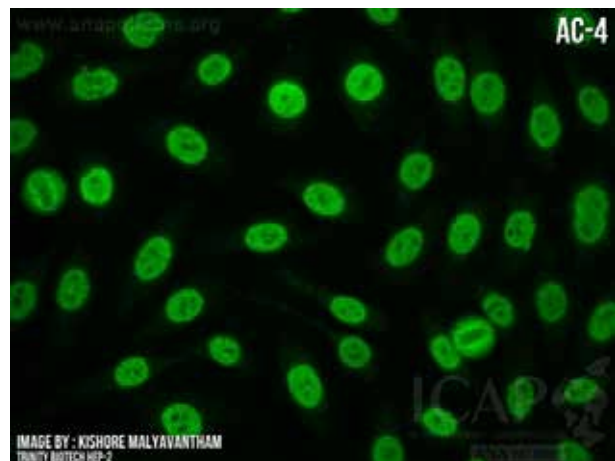


Рис. 4. Ядерний дрібнозернистий тип світіння (AC-4)
Fig. 4. Nuclear fine speckled (AC-4)

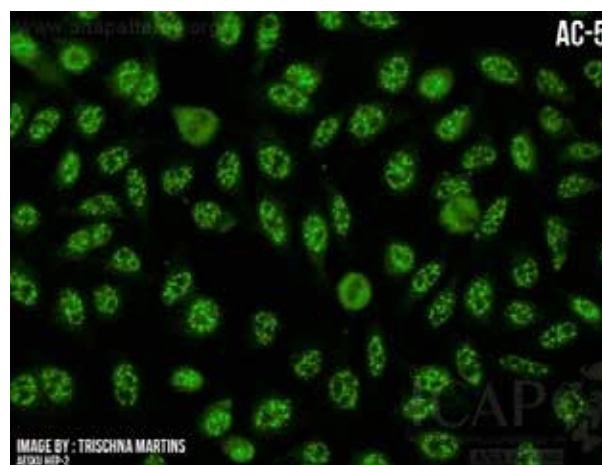


Рис. 5. Велико/грубозернистий тип світіння (AC-5)
Fig. 5. Nuclear large/coarse speckled (AC-5)

Дуже характерною ознакою цього зернистого типу світіння є гетерогенність розміру, яскравості та щільності розподілу зернистості нуклеоплазми в інтерфазі. Цей складний тип світіння асоційований з, наприклад, DFS70 (також відомий як LEDGF/p75) антигеном та вважається клінічно значущим через негативну асоціацію з СЗСТ, якщо підтверджено специфічність антитіл. Тобто, якщо наявність антитіл до DFS70 підтверджується, то ймовірність наявності у пацієнта СЧВ, СШ чи ССД є низькою [7, 9–12]. Саме тому AC-2 належить до компетентного рівня.

ДНК топоізомераза I (topo I)-подібний (AC-29)

Окремо слід розглянути ДНК топоізомераза I (topo I)-подібний тип світіння (раніше відомий як Scl-70-подібний), що було додано до номенклатури ICAP у 2018 році (рис. 6) [13]. Цей складний 5-компонентний тип світіння виявляється на більшості комерційно доступних слайдів з HEP-2 клітинами, але можуть спостерігатися деякі відмінності залежно від експресії відповідних елементів у клітинах різних виробників.

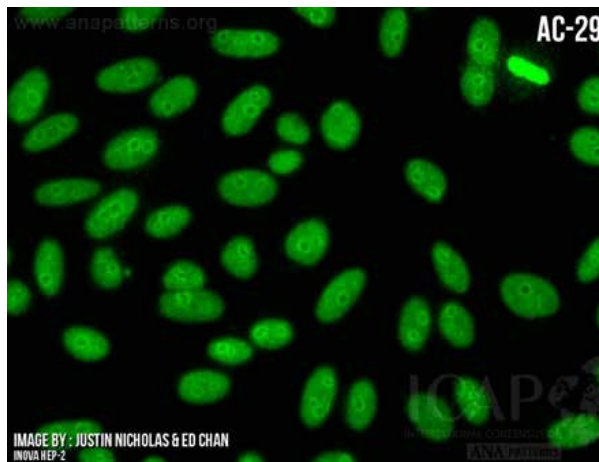


Рис. 6. ДНК топоізомераза I (topo I)-подібний тип світіння (AC-29)

Fig. 6. DNA topoisomerase I (topo I)-like (AC-29)

ДНК топоізомераза I (topo I)-подібний тип світіння включає в себе п'ять субклітинних регіонів:

1. Виражене дрібнозернисте світіння (типу AC-4) ядер клітин в інтерфазі.

2. Стілке виражене дрібнозернисте світіння конденсованого хроматину в клітинах у мітозі. Залежно від розведення сироватки крові світіння конденсованого хроматину може виглядати гомогенним.

3. Сильне світіння ядерцевих організаторів (NOR), асоційованих з конденсованим хроматином клітин у мітозі. Світіння NOR може бути сховано яскравим світінням хромосом, адже NORs не завжди знаходяться в одній фокальній площині.

4. Слабке світіння цитоплазми клітин в інтерфазі (та в мітотичних) у вигляді ніжної сітки від перинуклеарного простору до цитоплазматичної мембрани; при збільшенні розведення сироватки крові цитоплазматичне забарвлення стає більш вираженим.

5. Непостійне світіння ядерців може проявлятися ядерцевим точковим або периядерцевим світінням у інтерфазних клітинах. Світіння ядерців не завжди присутні у зразках.

A very characteristic feature of this speckled pattern is the heterogeneity of the size, brightness, and density of the nucleoplasm granularity distribution in the interphase. This complex type of fluorescence is associated with, for example, the DFS70 (also known as LEDGF/p75) antigen and is considered clinically significant because of the negative association with connective tissue disorders when antibody specificity is confirmed. That is, if the presence of antibodies to DFS70 is confirmed, then the probability of the patient having SLE, SjS or SSc is low (7. 9–12). That is why AC-2 belongs to the competent level.

DNA topoisomerase I (topo I)-like (AC-29)

Separately, DNA topoisomerase I (topo I)-like pattern (formerly known as Scl-70-like), which was added to the ICAP nomenclature in 2018 (Figure 6), should be considered [13]. This complex 5-component type of fluorescence is detected on most commercially available HEP-2 cell slides, but some differences may be observed depending on the expression of the corresponding elements in cells from different manufacturers.

DNA topoisomerase I (topo I)-like pattern includes five subcellular regions:

1. Pronounced nuclear fine speckled staining (AC-4 type) of cell nuclei in interphase.

2. Strong pronounced fine speckled fluorescence of condensed chromatin in cells in mitosis. Depending on the dilution of serum, the fluorescence of condensed chromatin may appear homogeneous.

3. Strong fluorescence of nucleolar organizers (NOR) associated with condensed chromatin of cells in mitosis. The fluorescence of NORs can be hidden by the bright fluorescence of chromosomes, because NORs are not always in the same focal plane.

4. Weak fluorescence of the cytoplasm of cells in interphase (and in mitotic cells) in the form of a delicate mesh from the perinuclear space to the cytoplasmic membrane; with increased serum dilution, cytoplasmic staining becomes more pronounced.

5. Intermittent fluorescence of nucleoli may manifest as punctate nucleolar or perinucleolar fluorescence in interphase cells. Fluorescence of nucleoli are not always present in samples.

Виявлення всіх 5 компонентів може бути складним завданням, особливо, якщо використовується лише одне розведення сироватки крові (так, наприклад, сильне світіння конденсованого хроматину перекриває світіння ядерцевих організаторів (NOR)) або якщо використовуються напівавтоматичні аналізатори, які аналізують зображення лише в одній фокальній площині (наприклад, NOR або цитоплазматичне світіння може знаходитися поза фокальною площиною інтерфазного ядра).

Тип світіння AC-29, асоційований з антитілами до ДНК топоізомерази I, високоспецифічний для ССД, особливо для дифузної шкірної ССД та більш агресивних форм ССД.

Центромери та окремі точки в ядрі (AC-3, AC-6, AC-7)

Цей тип світіння має визначитися усіма лабораторіями на компетентному рівні на ряду з гомогенним та зернистими. Світіння центромер виглядає як окремі крупні точки біля 40–80 в інтерфазному ядрі, що розташовані вздовж конденсованого хроматину в мітотичних клітинах (рис. 7). Ядерця зазвичай не світяться, але іноді, деякі точки можуть скупчуватися біля них. Антитіла, які асоційовані з цим типом світіння, взаємодіють з білками розташованими біля кінетохорів у хромосомах.

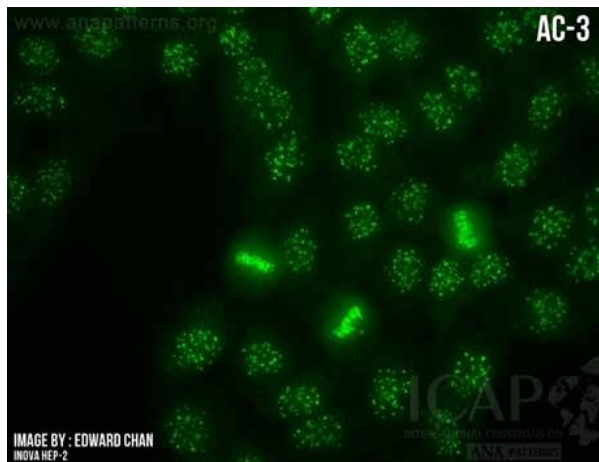


Рис. 7. Світіння за типом центромери (AC-3)
Fig. 7. Centromere (AC-3)

Інші типи світіння, пов'язаних з окремими ядерними точками, діляться в залежності від кількості та місця розташування у інтерфазному ядрі. Світіння за типом множинних ядерних точок (AC-6) характеризується наявністю від 6 до 20 окремих точок (в середньому 10 точок), різного розміру, які можна підрахувати у інтерфазному ядрі (рис. 8). Метафазна пластинка зазвичай не забарвлюється, проте може спостерігатися цитоплазматичне світіння клітин, що діляться. Ці ядерні точки відомі як тільця промієлоцитарної лейкемії (PML) [14, 15]. Антигени, що асоційовані з PML тільцями, включають Sp100 [15], а також нещодавно описаний MJ/NXP-2 [16].

Світіння за типом поодиноких ядерних точок (AC-7) характеризується наявністю від 1 до 6 точок у ядрі, що зазвичай розташовані поруч з ядерцями (рис. 9). Клітини з більшою кількістю ядерних точок

Detection of all 5 components can be challenging, especially if only one serum dilution is used (eg, the strong of condensed chromatin overlaps the fluorescence of nucleolar organizers (NORs)) or if semi-automated analysis is used in only one focal plane (for example, NOR or cytoplasmic fluorescence may be outside the focal plane of the interphase nucleus).

AC-29 pattern is associated with antibodies to DNA topoisomerase I, highly specific for SSc, especially for diffuse cutaneous SSc and more aggressive forms of SSc.

Centromere and Discrete Nuclear Dots (AC-3, AC-6, AC-7)

This pattern should be defined by all laboratories at a competent level along with homogeneous and spackled. Fluorescence of centromeres appears as 40–80 discrete large dots around in the interphase nucleus or aligned along condensed chromatin in mitotic cells (Figure 7). Nucleoli aren't usually stained, but sometimes, some dots may cluster around them. Antibodies associated with this pattern interact with proteins located near kinetochores in chromosomes.

Other patterns associated with discrete nuclear dots are divided depending its number and location in the interphase nucleus. Multiple nuclear dots pattern (AC-6) is characterized by the presence of 6 to 20 discrete dots (on average 10 dots), of different sizes, which can be counted in the interphase nucleus (Figure 8). The metaphase plate is usually not stained, but staining of cytoplasm of dividing cells may be observed. These nuclear dots are known as promyelocytic leukemia (PML) bodies [14, 15]. Antigens associated with PML bodies include Sp100 [15], as well as the recently described MJ/NXP-2 [16].

Few nuclear dots pattern (AC-7) is characterized by the presence of 1 to 6 dots in the nucleus, which are usually located next to the nucleoli (Figure 9). Cells with more nuclear dots (4–6 dots) are in the late S/G2 phase of the cell cycle [17], the metaphase chromatin

(4–6 точок) знаходяться у пізній S/G2 фазі клітинного циклу [17], метафазний хроматин клітин у мітозі зазвичай не забарвлений. Ці ядерні точки – це тільця Кахалія (раніше відомі як коїлінові тільця), основні антигени яких р-80 коїлін [18] та SMN білок [19].

of cells in mitosis is usually not stained. These nuclear dots are Cajal bodies (formerly known as coilin bodies), whose main antigens are p-80 coilin [18] and SMN protein [19].



Рис. 8. Світіння за типом множинних ядерних точок (AC-6)
Fig. 8. Multiple nuclear dots (AC-6)

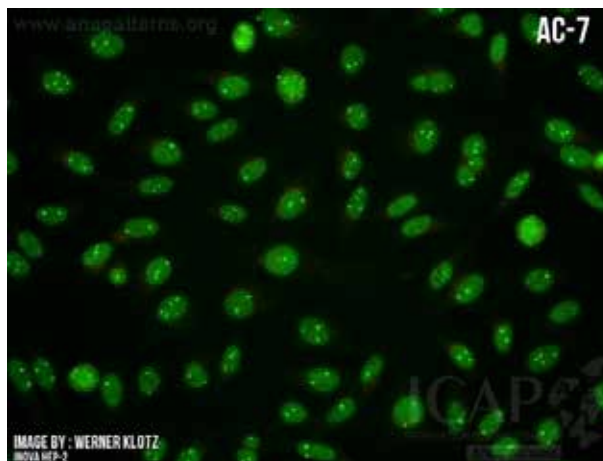


Рис. 9. Світіння за типом поодиноких ядерних точок (AC-7)
Fig. 9. Few nuclear dots (AC-7)

Ядерцевий тип світіння (AC-8, AC-9, AC-10)

Ядерцевий тип світіння визначається як забарвлення ядер, що в основному обмежене забарвленням ядерця інтерфазних клітин. Цей тип світіння належить до компетентного рівня, має визначитися всіма лабораторіями. Враховуючи характер світіння, на експертному рівні розрізняють три підтипи світіння ядерця: гомогенний, грудковий, точковий. Ядерцевий гомогенний тип світіння (AC-8) характеризується гомогенним і рівномірним світінням всього ядерця з можливим слабким гомогенним забарвленням всієї нуклеоплазми, в той час як цитоплазма мітотичних клітин однорідно забарвлена (рис. 10).

Nucleolar patterns (AC-8, AC-9, AC-10)

The nucleolar patterns are defined as the staining of nuclei, that is mainly limited to the staining of the nucleoli of interphase cells. This pattern belongs to the competent level and should be determined by all laboratories. Taking into account the nature of the fluorescence, three subtypes of the nucleoli staining are distinguished at the expert level: homogeneous, lumpy, punctate. Homogeneous nucleolar pattern (AC-8) is characterized by homogeneous and uniform staining of the entire nucleolus with possible weak homogeneous staining of the entire nucleoplasm, while the cytoplasm of mitotic cells is uniformly stained (Figure 10).



Рис.10. Ядерцевий гомогенний тип світіння (AC-8)
Fig. 10. Nucleolar homogeneous pattern ((AC-8)

Ядерцевий грудковий (AC-9) тип світіння характеризується нерівномірним забарвленням ядерця та тілця Кахалія з пери-хромосомним забарвленням метафазної пластинки. В клітинах, що діляться, зовнішня поверхня конденсованого хроматину зазвичай

Clumpy nucleolar pattern (AC-9) is characterized by uneven staining of nucleoli and Cajal bodies with perichromosomal staining of the metaphase plate. In dividing cells, the outer surface of the condensed chromatin is usually stained (peri-chromosomal fluo-

чай забарвлена (перихромосомне світіння), а цитоплазма може бути незначно позитивною (рис. 11). Антитіла до U3-RNP/фібрилярину зазвичай асоційовані з цим типом світіння [20].

Ядерцевий точковий (AC-10) тип світіння характеризується щільно розповсюдженими, але з чітко розділеними зернинами, glow of interphase cell nuclei (Figure 12). In metaphase cells, up to 5 pairs of nucleolar organizers (NOR) are brightly luminescent in the form of bright scattered dots in the mass of chromatin. Cytoplasm of cells in mitosis may be slightly positive. For example, this glow is caused by anti-NOR-90, anti-RNA polymerase I antibodies.

Ядерцевий грудковий тип світіння (AC-9) характеризується щільно розповсюдженими, але з чітко розділеними зернинами, glow of interphase cell nuclei (Figure 11). In metaphase cells, up to 5 pairs of nucleolar organizers (NOR) are brightly luminescent in the form of bright scattered dots in the mass of chromatin. Cytoplasm of cells in mitosis may be slightly positive. For example, this glow is caused by anti-NOR-90, anti-RNA polymerase I antibodies.

The nuclear punctate (AC-10) pattern is characterized by a densely spread, but with clearly separated grains, glow of interphase cell nuclei (Figure 12). In metaphase cells, up to 5 pairs of nucleolar organizers (NOR) are brightly luminescent in the form of bright scattered dots in the mass of chromatin. Cytoplasm of cells in mitosis may be slightly positive. For example, this glow is caused by anti-NOR-90, anti-RNA polymerase I antibodies.

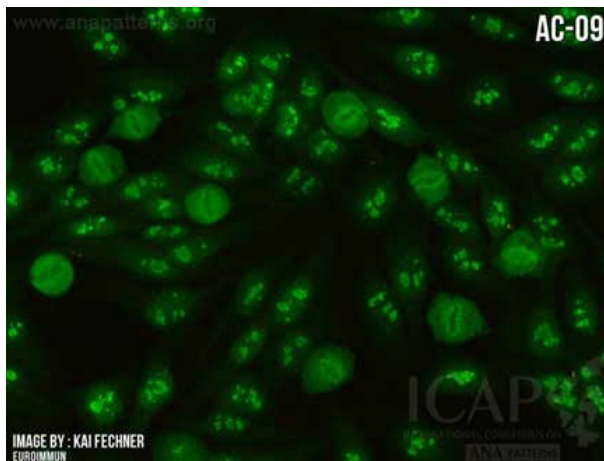


Рис.11. Ядерцевий грудковий тип світіння(AC-9)
Fig. 11. Clumpy nucleolar (AC-9)

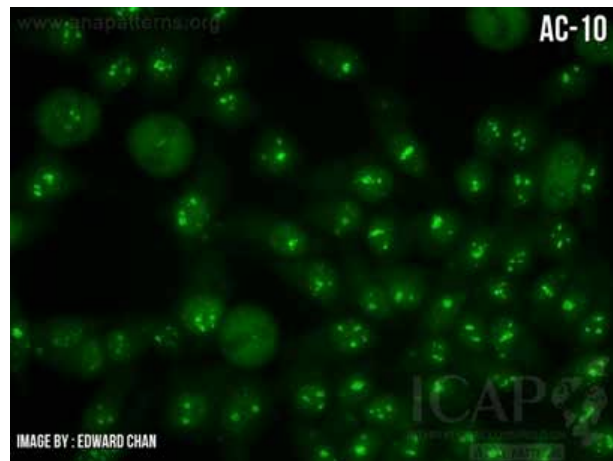


Рис.12. Ядерцевий точковий тип світіння(AC-10)
Fig. 12. Punctate nucleolar (AC-10)

Ядерна мембрана (AC-11, AC-12)

Забарвлення ядерної мембрани може бути за типом мембранного однорідного світіння (AC-11) (рис. 13) або мембранного зернистого (AC-12) (рис. 14) у інтерфазному ядрі. У метафазному ядрі спостерігається дифузне забарвлення цитоплазми та відсутність світіння метафазного хроматину. Забарвлення ядерної мембрани має бути визначене на компетентному рівні усіма лабораторіями, хоча визначення типу світіння ядерної мембрани оцінюється на експертному рівні.

Nuclear envelope (AC-11, AC-12)

There are two types of fluorescence of nuclear envelope of interphase cells – smooth nuclear envelope (AC-11) (Figure 13) and Punctate nuclear envelope (AC-12) (Figure 14). In the metaphase nucleus, there is a diffuse staining of the cytoplasm and the absence of metaphase chromatin staining. Staining of the nuclear envelope should be determined at a competent level by all laboratories, although the subtype of nuclear envelope staining is evaluated at an expert level.



Рис.13. Мембранний однорідний тип світіння (AC-11)
Fig. 13. Smooth nuclear envelope (AC-11)



Рис.14. Мембранний зернистий тип світіння (AC-12)
Fig. 14. Punctate nuclear envelope (AC-12)

Плеоморфний тип світіння (AC-13, AC-14)

Як PCNA-подібний (AC-13), так і CENP-F-подібний (AC-14) типи світіння вважаються плеоморфними типами світіння, оскільки вони демонструють варіабельне світіння на різних етапах клітинного циклу. Плеоморфний тип світіння належить до компетентного рівня, в той час як субтипи – до експертного.

PCNA-подібний тип світіння (рис. 15) характеризується варіабельним світінням нуклеоплазми з різними за розмірами та яскравістю зернами, що досягають максимуму в S-фазі клітинного циклу. Залежно від HEP-2 клітин, що використовуються, а також методу їх фіксації, світіння спостерігається у близько 30% клітин. В пізній S-фазі та ранній G2-фазі кількість та розмір зерен прогресивно зменшується, а ядерця також можуть бути забарвлені. Клітини в G1-фазі та мітозі не забарвлені.

CENP-F-подібний тип світіння (рис. 16) характеризується дрібнозернистим світінням нуклеоплазми з незабарвленими ядерцями в інтерфазних клітинах. Зернисте світіння ядер характеризується вираженою варіабельністю інтенсивності світіння з найвищою інтенсивністю в G2 фазі та найменшою/негативною в G1 фазі. Світіння центромер спостерігається тільки в прометафазі та метафазі, та представлене дрібними точками, що слабо світяться, розташованими вздовж конденсованого хроматину. Клітини в прометафазі часто мають слабе світіння ядерної мембрани. Під час анафази та телофази деякі сироватки демонструють забарвлення кільця, що знаходиться в серединному тілі, де відбувається поділ дочірніх клітин. Цитоплазма клітин, що діляться, дифузно забарвлена. В той час як деякі анти-CENP-F сироватки можуть демонструвати світіння серединного тіла, ця ознака не є характерною для CENP-F-подібного типу світіння.

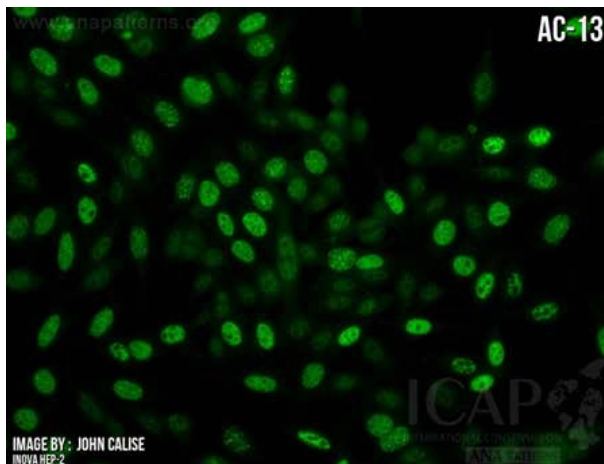


Рис. 15. PCNA-подібний тип світіння (AC-13)
Fig. 15. PCNA-like (AC-13)

Незважаючи на те, що PCNA- та CENP-F-подібні типи світіння асоційовані з антитілами до одноіменних антигенів, необхідні подальші дослідження позитивних сироваток для підтвердження специфічності антитіл.

Цитоплазматичний тип світіння

Дерево класифікації подано на рисунку 1. Цитоплазматичний тип світіння визначається як будь-яке світіння цитоплазми HEP-2 клітин незалежно від забарвлення ядер чи мітотичних клітин. Розріз-

Pleomorphic pattern (AC-13, AC-14)

Both PCNA-like (AC-13) and CENP-F-like (AC-14) patterns are considered pleomorphic because they exhibit variable staining at different stages of the cell cycle. The pleomorphic pattern belongs to the competent level, while the subtypes belong to the expert level.

PCNA-like pattern (Figure 15) is characterized by a variable staining of the nucleoplasm with speckles of different sizes and brightness, reaching a maximum in the S-phase of the cell cycle. Depending on the HEP-2 cells used, as well as the method of their fixation, fluorescence is observed in about 30% of cells. In late S-phase and early G2-phase, the number and size of the speckles progressively decrease, and the nucleoli may also be stained. Cells in G1-phase and mitosis are not stained.

CENP-F-like pattern (Figure 16) is characterized by fine granular staining of nucleoplasm with unstained nucleoli in interphase cells. Granular fluorescence of nuclei is characterized by marked variability in fluorescence intensity with the highest intensity in the G2 phase and the lowest/negative in the G1 phase. Staining of centromeres is observed only in prometaphase and metaphase, and is represented by small, weakly stained dots aligned with condensed chromatin. Cells in prometaphase often have a faint fluorescence of the nuclear membrane. During anaphase and telophase, some sera show staining of the ring located in the midbody, where daughter cell division occurs. The cytoplasm of dividing cells is diffusely stained. While some anti-CENP-F sera may show midbody staining, this feature is not characteristic of the CENP-F-like pattern.

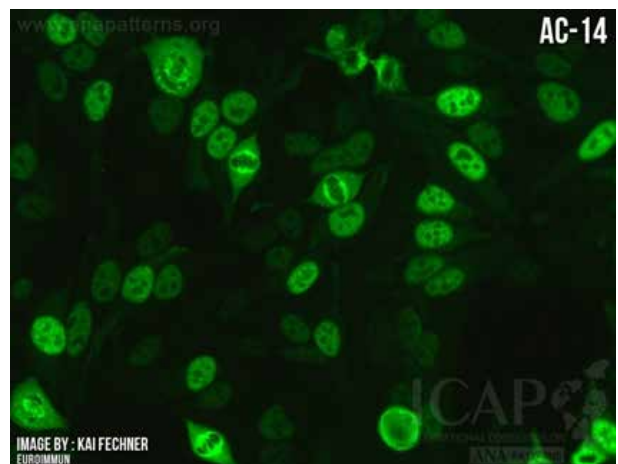


Рис. 16. CENP-F-подібний тип світіння (AC-14)
Fig. 16. CENP-F-like (AC-14)

Despite the fact that PCNA- and CENP-F-like patterns are associated with antibodies to the antigens of the same name, further studies of positive sera are needed to confirm the specificity of the antibodies.

Cytoplasmic pattern

The classification tree is shown in Figure 1. The cytoplasmic pattern is defined as any staining of the cytoplasm of HEP-2 cells, regardless of the staining of nuclei or mitotic cells. There are five cytoplasmic

няють п'ять типів цитоплазматичного світіння, що належать до компетентного рівня: волокнистий цитоплазматичний (AC-15, AC-16, AC-17), зернистий цитоплазматичний (AC-18, AC-19, AC-20), мітохондріальний (AC-21), Гольджи-подібний (AC-22) та палички й кільця (AC-23). Номенклатура базується на характері світіння, що спостерігається у цитоплазмі (волокнистий або зернистий цитоплазматичний типи світіння), а також світінні окремих структур в цитоплазмі (наприклад, палички та кільця). Якщо існує сильна кореляція між аутоантигеном-мішенню або внутрішньоклітинною структурою, то назва типу світіння утворюється додаванням частки «-подібний» (наприклад, Гольджи-подібний). Асоціації типів світіння з антигенами та захворюваннями подано в таблиці 3.

patterns belonging to the competent level: Fibrillar Cytoplasmic (AC-15, AC-16, AC-17), Speckled Cytoplasmic (AC-18, AC-19, AC-20), Reticular/Mitochondrion-Like (AMA) (AC-21), Polar/Golgi-Like (AC-22) and rods and rings (AC-23). The nomenclature is based on the nature of the fluorescence observed in the cytoplasm (Fibrillar or Speckled cytoplasmic patterns), as well as the staining of individual structures in the cytoplasm (eg, rods and rings). If there is a strong correlation between the target autoantigen or the intra-cellular structure, then the name of the pattern is formed by adding the particle «-like» (eg, Golgi-like). Associations of pattern with antigens and diseases are presented in Table 3.

Таблиця 3. Попередня номенклатура цитоплазматичних типів світіння, а також їх асоціації з антигенами та захворюваннями
Table 3. Previous nomenclature of cytoplasmic patterns and association with specific antigens and diseases

Тип світіння / ANA pattern	Попередня номенклатура Previous nomenclature	Асоціація з антигеном Antigen associations	Асоціація із захворюванням Disease association
Волокнистий / Fibrillar	Цитоплазматичний з лінійними волокнами (AC-15) Cytoplasmic fibrillar linear (AC-15)	Актин, нем'язовий міозин Actin, non-muscle myosin	ЗЗСТ, хронічний активний гепатит, цироз печінки, міастенія гравіс, хвороба Крона, ПБЦ, довготривалий гемодіаліз, рідше при СЗСТ, ніж при ЗЗСТ MCTD, chronic active hepatitis, liver cirrhosis, myasthenia gravis, Crohn's disease, PBC, long-term hemodialysis, rare in SARD other than MCTD
	Цитоплазматичний волокнисто-нитковий (AC-16) Cytoplasmic fibrillar filamentous (AC-16)	Віментин, цитокератини, тропоміозин Vimentin, cytokeratins, tropomyosin	Інфекційні чи запальні стани, довготривалий гемодіаліз, алкогольний цироз печінки, СЗСТ, псоріаз, здорові донори Infectious or inflammatory conditions, long-term hemodialysis, alcoholic liver disease, SARD, psoriasis, healthy controls
	Цитоплазматичний з сегментованими волокнами (AC-17) Cytoplasmic fibrillar segmental (AC-17)	–	Альфа-актинін, вінкулін Alpha-actinin, vinculin
Зернистий / Speckled	Цитоплазматичний щільний дрібнозернистий (AC-19) Cytoplasmic dense fine speckled (AC-19)	PL-7, PL-12, рибосомальний Р протеїн (RibP) PL-7, PL-12, ribosomal P protein	Антисинтетазний синдром, ПМ/ДМ, СЧВ, ювенільний СЧВ, нейропсихіатричний вовчак «Anti-synthetase syndrome», PM/DM, SLE, juvenile SLE, neuropsychiatric SLE
	Цитоплазматичний дрібнозернистий (AC-20) Cytoplasmic fine speckled (AC-20)	Jo-1/гістидил-тРНК-синтетаза Jo-1/histidyl-tRNA synthetase	Антисинтетазний синдром, ПМ/ДМ, лімітована ССД, ідіопатичний плевральний випіт Anti-synthetase syndrome, PM/DM, limited SSc, idiopathic pleural effusion
	Окремі точки в цитоплазмі (AC-18) Cytoplasmic discrete dots/GW body-like (AC-18)	GW (Гліцин-Триптофан) тільця, Р-тільця, лізосомальне світіння* GW body, processing body, lysosome*	GW182, Su/Ago2
Цитоплазматичний сітчастий/мітохондріальний (AC-21) Mitochondrial (AC-21)	Мітохондріально-подібний Mitochondrion-like	PDC-E2/M2, BCOADC-E2, OGDC-E2, E1 α субодиниця of PDC, E3BP/протеїн X PDC-E2/M2, BCOADC-E2, OGDC-E2, E1 α subunit of PDC, E3BP/protein X	Часто при ПБЦ, ССД, рідко при інших СЗСТ Common in PBC, SSc, rare in other SARD
Цитоплазматичний полярний/Гольджи-подібний (AC-22) Polar/Golgi-like (AC-22)	–	гіантин/макрогольджин, гольджин-95/GM130, гольджин-160, гольджин-97, гольджин-245 Giantin/macrogolgin, golgin-95/GM130, golgin-160, golgin-97, golgin-245	Рідко при СШ, СЧВ, РА, ЗЗСТ, гранулематоз з поліангіітом, ідіопатична церебелярна атаксія, паранеопластична церебелярна дегенерація, вірусні інфекції Rare in SJS, SLE, RA, MCTD, GPA, idiopathic cerebellar ataxia, paraneoplastic cerebellar degeneration, viral infections
Палички та кільця (AC-23) Rods and rings (AC-23)	–	IMPDH2	Пацієнти з HCV після комбінованої INF/рибавірин терапії, рідко при СЧВ, тиреоїдит Хашимото, здорові донори HCV patients post-INF/ribavirin therapy, rare in SLE, Hashimoto's and healthy controls

Примітка: *немає молекулярно-біологічних даних, що цей тип світіння асоційований з лізосомальними мішенями.

Notes: *no molecular evidence to support this pattern is associated with lysosomal targets.

Цитоплазматичний волокнистий (AC-15, AC-16, AC-17)

Цитоплазматичний волокнистий тип світіння включає: з лінійними волокнами (AC-15) (рис. 17), волокнисто-нитковий (AC-16) (рис. 18) та з сегментованими волокнами (AC-17) (рис. 19). Цитоплазматичний лінійний тип світіння характеризується світінням волокон цитоскелету, іноді з переривчастими зернистими відкладеннями. Типове забарвлення – посмуговані актинові волокна вздовж довгої осі клітин. Світіння зумовлене, наприклад, анти-актин, анти-нем'язовий міозин антитілами [21]. Цитоплазматичний волокнисто-нитковий тип світіння зумовлений антитілами до мікротрубочок та проміжних філаментів (ниток), які концентруються біля ядра та розповсюджуються в цитоплазму. Наприклад, анти-цитокератин, анти-віментин, анти-тропоміозин. Цитоплазматичний з сегментованими волокнами характеризується вираженим світінням коротких сегментів та періодичних щільних тілець вздовж стресових волокон. Світіння зумовлене, наприклад, анти-альфа-актинін, анти-вінкулін антитілами.

Fibrillar Cytoplasmic (AC-15, AC-16, AC-17)

Fibrillar Cytoplasmic pattern includes: Cytoplasmic fibrillar linear (AC-15) (Figure 17), Cytoplasmic fibrillar filamentous (AC-16) (Figure 18) and Cytoplasmic fibrillar segmental (AC-17) (Figure 19). Cytoplasmic fibrillar linear pattern is characterized by the staining of cytoskeleton fibers, sometimes with intermittent granular deposits. Typical staining is striated actin fibers along the long axis of the cells. The pattern is associated for example, anti-actin, anti-nonmuscle myosin antibodies [21]. Cytoplasmic fibrillar filamentous pattern is caused by antibodies to microtubules and intermediate filaments (threads) which are concentrated near the nucleus and spread into the cytoplasm. For example, anti-cytokeratin, anti-vimentin, anti-tropomyosin. Cytoplasmic fibrillar segmental is characterized by strong staining of short segments and periodic dense bodies along stress fibers. The pattern is associated for example, to anti-alpha-actinin, anti-vinculin antibodies.

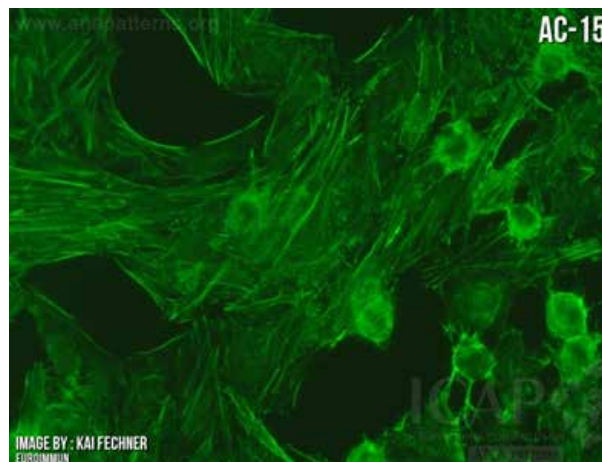


Рис. 17. Цитоплазматичний лінійний тип світіння (AC-15)
Fig. 17. Cytoplasmic fibrillar linear (AC-15)

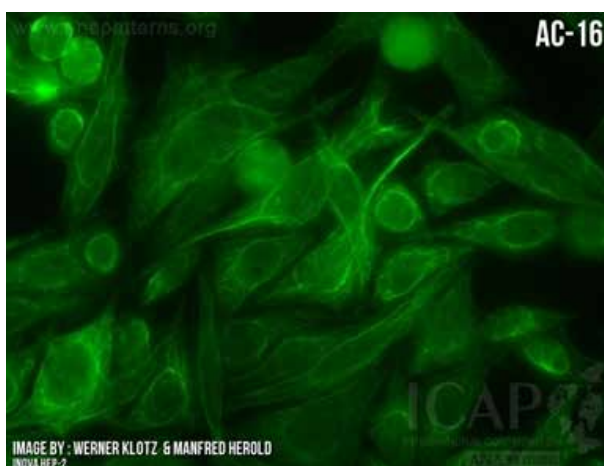


Рис. 18. Цитоплазматичний волокнисто-нитковий тип світіння (AC-16)
Fig. 18. Cytoplasmic fibrillar filamentous (AC-16)



Рис. 19. Цитоплазматичний з сегментованими волокнами тип світіння (AC-17)
Fig. 19. Cytoplasmic fibrillar segmental (AC-17)

Цитоплазматичний зернистий (AC-18, AC-19, AC-20)

До зернистих цитоплазматичних типів світіння належать щільний дрібнозернистий цитоплазматичний (AC-19) (рис. 21) та дрібнозернистий цитоплазматичний (AC-20) (рис. 22). Ряд світінь, що вирізняються кількістю та розташуванням окремих точок у цитоплазмі були класифіковані як окремі точки в цитоплазмі/GW тільця-подібний (AC-18) тип світіння (рис. 20).

Speckled Cytoplasmic (AC-18, AC-19, AC-20)

Speckled Cytoplasmic include Cytoplasmic dense fine speckled (AC-19) (Figure 21) and Cytoplasmic fine speckled (AC-20) (Figure 22). Cytoplasmic fine speckled distinguished by the number and location of discrete dots in the cytoplasm can be classified as Cytoplasmic discrete dots/GW body-like (AC-18) pattern (Figure 20).

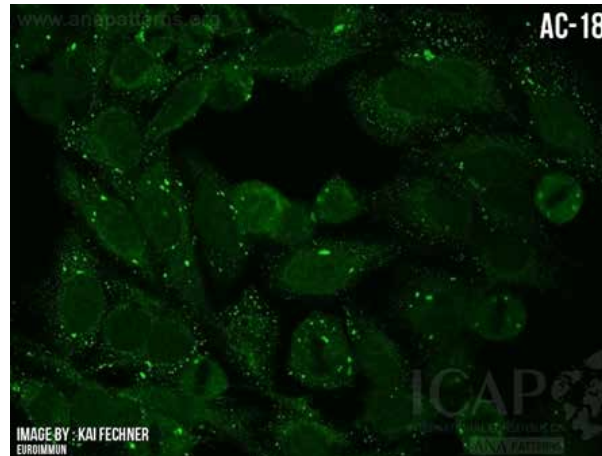


Рис. 20. Окремі точки в цитоплазмі/GW тільця-подібні (AC-18)
Fig. 20. Cytoplasmic discrete dots/GW body-like (AC-18)

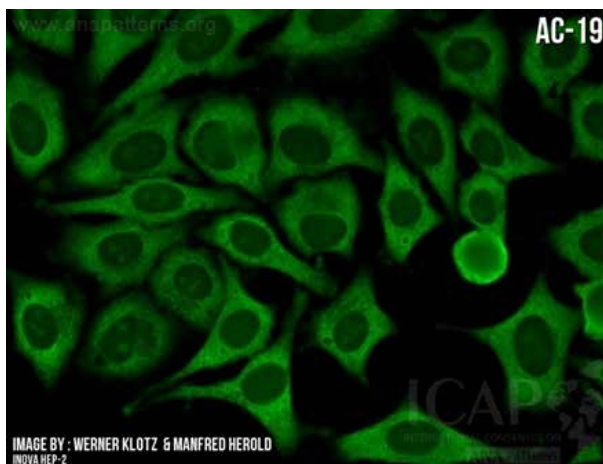


Рис. 21. Цитоплазматичний щільний дрібнозернистий (AC-19)
Fig. 21. Cytoplasmic dense fine speckled (AC-19)

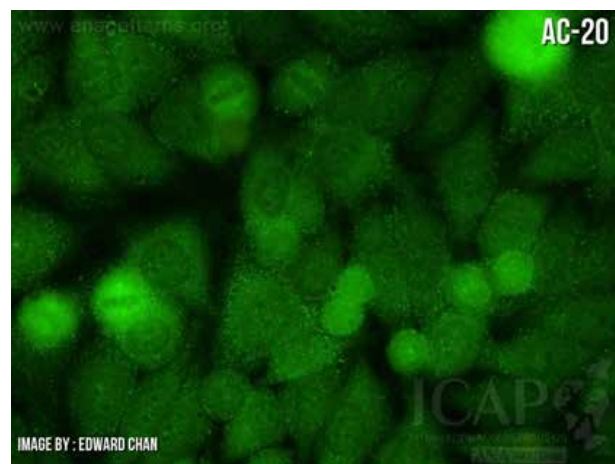


Рис. 22. Цитоплазматичний дрібнозернистий (AC-20)
Fig. 22. Cytoplasmic fine speckled (AC-20)

Окремі точки в цитоплазмі/GW тільця-подібний тип світіння характеризується окремими осередками, відомі як GW (Гліцин-Триптофан)-тілця, що нерівномірно розповсюджені в цитоплазмі, але їх кількість збільшується ближче до ядерної мембрани [22]. Імуноелектронна мікроскопія показала, що GW-тілця мають розмір від 100 до 300 нм та не мають біліпідної мембрани. GW-тілця найменші в ранній S-фазі та більші під час пізньої S- та G2-фази клітинного циклу. Більшість GW-тілець зникає перед початком мітозу, а маленькі GW-тілця знову з'являються в ранній G1-фазі. Відомі такі антигени, що входять до складу GW-тілець: Ge-1/Hedls, GW182 та Su/Ago2. Історично вважалося, що цей тип світіння був зумовлений антилізосомальними антитілами, але лізосомні мішені,

Cytoplasmic discrete dots/GW body-like pattern is characterized by discrete dots, known as GW (Glycine-Tryptophan) bodies, which are unevenly distributed in the cytoplasm, but their number increases closer to the nuclear membrane [22]. Immunoelectron microscopy showed that GW bodies range in size from 100 to 300 nm and do not have a bilipid membrane. GW bodies are smallest in early S phase and larger during late S and G2 phases of the cell cycle. Most GW-bodies disappear before the start of mitosis, and small GW-bodies reappear in the early G1-phase. The following antigens are known to comprise GW bodies: Ge-1/Hedls, GW182 and Su/Ago2. Historically, this pattern was thought to be due to anti-lysosomal antibodies, but the lysosomal targets that exhibit this

які демонструють цей тип світіння, не були визначені [23]. У зв'язку з цим, можливо, деякі варіанти нomenclатури, що використовуються в деяких публікаціях, є некоректними. Також світіння типу окремі точки в цитоплазмі може бути зумовлене антитілами до ендосомальних антигенів (EEA1, CLIP-170, GRASP-1 та LBPA).

Цитоплазматичний щільний дрібнозернистий тип світіння характеризується зернистим, майже гомогенним світінням всієї цитоплазми. Аутоантитіла, що асоційовані з цим типом світіння, включають PL-7 та PL-12 при ДМ/ПМ та рибосомальний Р протеїн (RibP) при СЧВ, особливо в ювенільній та нейропсихіатричній формі, а також АІГ. Слід зазначити, що цей тип світіння не є ні чутливим, ні специфічним для аутоантитіл, спрямованих до вказаних вище антигенів.

Цитоплазматичний дрібнозернистий тип світіння характеризується світінням поодиноких дрібних крапок в цитоплазмі на гомогенному або щільному дрібнозернистому тлі. Можливі антитіла, що зумовлюють цей тип світіння – антитіла до аміноацил-тРНК-синтетази, найчастіше до Jo-1 (гістидил-тРНК-синтетази). Основними клінічними асоціаціями є ДМ/ПМ та «антисинтетазний синдром» (міозит, ідіопатична інтерстиціальна хвороба легенів, поліартрит, синдром Рейно та «руки механіка»). Варто зауважити, що існують певні побоювання, що цитоплазматичний дрібнозернистий тип світіння може бути асоційований з HEp-2 клітинами, що використовуються.

Цитоплазматичний сітчастий/мітохондріальний (AC-21)

Цитоплазматичний сітчастий/мітохондріально-подібний тип світіння (рис. 23) характеризується крупнозернистим світінням ниток по всій цитоплазмі, щільність якого найбільша біля ядра і зменшується в зовнішніх частинах цитоплазми поблизу клітинної мембрани.

pattern have not been identified [23]. In this regard, it is possible that some variants of the nomenclature used in some publications are incorrect. Also, the Cytoplasmic discrete dots pattern can be caused by antibodies to endosomal antigens (EEA1, CLIP-170, GRASP-1 and LBPA).

Cytoplasmic dense fine speckled pattern is characterized by granular, almost homogeneous staining of the entire cytoplasm. Autoantibodies associated with this pattern include PL-7 and PL-12 in DM/PM and ribosomal P protein (RibP) in SLE, especially the juvenile and neuropsychiatric forms, as well as AIH. It should be noted that this pattern is neither sensitive nor specific for autoantibodies directed against the above antigens.

Cytoplasmic fine speckled pattern is characterized by the staining of discrete small dots in the cytoplasm on a homogeneous or dense fine speckled background. Possible antibodies causing this pattern are antibodies to aminoacyl-tRNA synthetases, most often to Jo-1 (histidyl-tRNA synthetase). The main clinical associations are DM/PM and the «antisynthetase syndrome» (myositis, idiopathic interstitial lung disease, polyarthritis, Raynaud's syndrome, and «mechanic hands»). It should be noted that there is some concern that a cytoplasmic granular pattern may be associated with the HEp-2 cells used.

Cytoplasmic reticular/AMA (AC-21)

Cytoplasmic reticular/AMA pattern (Figure 23) is characterized by large/coarse speckled staining of threads throughout the cytoplasm, the density of which is greatest near the nucleus and decreases in the outer parts of the cytoplasm near the cell membrane.

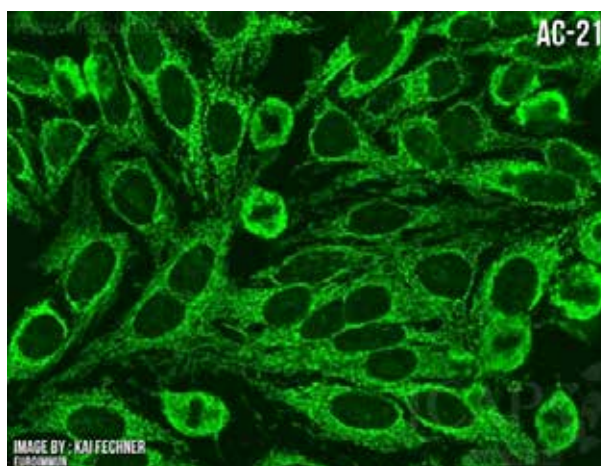


Рис. 23. Цитоплазматичний сітчастий/мітохондріальний (AC-21)
Fig. 23. Cytoplasmic reticular/AMA (AC-21)

Основні аутоантигени локалізовані на внутрішній мембрані мітохондрій та складаються з E2 компонента 2-оксикислот дегідрогеназного ферментативного комплексу (2-OACD, PDC-E2, BCOADC-E2, OGDC-E2, E3BP/білок X) [24]. Світіння центромер, анти-Sp100,

The main autoantigens are localized on the inner membrane of mitochondria and consist of the E2 component of the 2-oxyacid dehydrogenase enzymatic complex (2-OACD, PDC-E2, BCOADC-E2, OGDC-E2, E3BP/protein X) [24]. Fluorescence of centromeres, anti-Sp100,

ядерної мембрани, анти-GW тілець може виявлятися разом з антимітохондріальним світінням (АМА). Більш того, одночасне виявлення типів світіння асоційованих з АМА (AC-21) та анти-Sp100 антитілами (AC-6), може вказувати на первинний біліарний цироз (ПБЦ), навіть за декілька десятиків років до розвитку ПБЦ. Наявність антитіл до центромер може бути індикатором вже існуючої або прогресуючої обмеженої шкірної форми склеродерми, а у деяких пацієнтів ПБЦ може розвинути на тлі клінічних проявів хвороби.

Цитоплазматичний полярний/Гольджі-подібний (AC-22)

Цей тип світіння характеризується зернистим навколоядерним світінням у вигляді гранул та стрічок, полярно розташованих на одному полюсі клітини в цитоплазмі, що відповідають комплексу Гольджі (рис. 24). Відомі антигени, що асоційовані з цим типом світіння включають гіантин/макрогольджин, гольджин-95/GM130, гольджин-160, гольджин-97, гольджин-245 [25, 26].

nuclear membrane, anti-GW bodies can be detected together with antimitochondrial fluorescence (AMA). Moreover, the simultaneous detection of patterns associated with AMA (AC-21) and anti-Sp100 antibodies (AC-6) may indicate primary biliary cirrhosis (PBC), even several decades before the development of PBC. The presence of antibodies to centromeres can be an indicator of already existing or progressive limited skin form of scleroderma, and in some patients PBC can develop against the background of clinical manifestations of the disease.

Cytoplasmic polar/Golgi-like (AC-22)

This pattern is characterized by granular near-nuclear fluorescence in the form of perinuclear arrangement of coarse granules or lamellae polarly located at one pole of the cell in the cytoplasm, corresponding to the Golgi complex (Figure 24). Known antigens associated with this pattern include giantin/macroholgin, holgin-95/GM130, holgin-160, holgin-97, holgin-245 [25, 26].



Рис. 24. Цитоплазматичний полярний/Гольджі-подібний (AC-22)
Fig. 24. Cytoplasmic polar/Golgi-like (AC-22)

Палички та кільця (AC-23)

У деяких виробниках HEp-2 клітин для АНА скринінгу [6, 27, 28] тип світіння палички та кільця (рис. 25) представлено двома різними групами: як окремі волокнисті «палички» 3–10 мм у довжину, так і округлі «кільця» 2–5 мм у діаметрі [29]. Обидві форми світіння переважно спостерігаються у цитоплазмі, хоча маленькі структури часто знаходять у ядрі за умов, сприятливих формуванню паличок та кілець у клітинах. Цей тип світіння не асоційований з жодною відомою органелою клітини. Зазвичай 1–2 палички та кільця знаходяться у кожній клітині. Основний аутоантиген – інозин монофосфат дегідрогеназа 2 (IMPDH2), фермент, який регулює швидкість гуанозин-трифосфат біосинтетичного циклу [29, 30].

Найбільш часто виявляється у пацієнтів з гепатитом С, що пройшли курс лікування комбінацією пегільованого інтерферону альфа та рибавірину.

Rods and rings (AC-23)

Some manufacturers of HEp-2 cells for ANA screening [6, 27, 28] the rod and ring pattern (Figure 25) is represented by two different groups: as discrete filamentous «rods», and annular «rings» 2–5 mm in diameter [29]. Both forms of fluorescence are mainly observed in the cytoplasm, although small structures are often found in the nucleus under conditions favorable to the formation of rods and rings in cells. This pattern is not associated with any known cell organelle. Usually 1–2 rods and rings are in each cell. The main autoantigen is inosine monophosphate dehydrogenase 2 (IMPDH2), an enzyme that regulates the rate of the guanosine triphosphate biosynthetic cycle [29, 30].

It is most often found in patients with hepatitis C treated with a combination of pegylated interferon alpha and ribavirin.

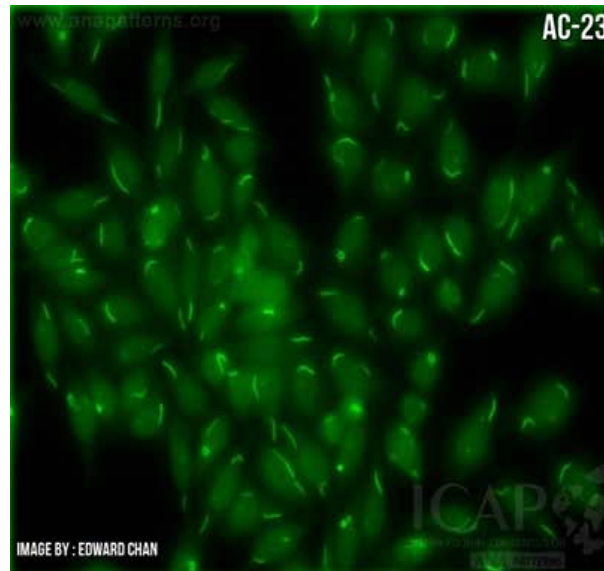


Рис. 25. Палички та кільця (AC-23)
Fig. 25. Rods and rings (AC-23)

Мітотичний тип світіння

Типи світіння, які стосуються клітинних доменів, сильно пов'язаних із мітозом, класифікуються як мітотичні. Деякі типи світіння, які виявлялись у доменах, не пов'язаних виключно з мітозом, класифікували як мітотичні типи, якщо вони мали відмінні риси під час мітозу. Прикладом першого є центросоми, які легко розпізнати як дві яскраві точки в мітотичній клітині, зазвичай розташовані на протилежних сторонах метафазної пластинки, але в інтерфазній цитоплазмі видно одну менш яскраву та менш специфічну точку. Іншим прикладом є NuMA-подібний тип світіння (AC-26), що характеризується зернистим світінням інтерфазних ядер, а також характерним світінням перичентріолярної ділянки та веретена поділу. Тому NuMA-подібний тип світіння класифікували як мітотичний. Типові асоціації з аутоантигенами та захворюваннями підсумовані в таблиці 4.

Mitotic pattern

Patterns that relate to cellular domains strongly associated with mitosis are classified as mitotic. Some patterns that appeared in domains not exclusively associated with mitosis were classified as mitotic if they had distinct features during mitosis. An example of the former is centrosomes, which are easily recognized as two bright dots in a mitotic cell, usually located on opposite sides of the metaphase plate, but one less bright and less specific dot is visible in the interphase cytoplasm. Another example is a NuMA-like pattern (AC-26), which is characterized by a speckled staining of interphase nuclei, as well as a characteristic staining of the pericentriolar region and the spindle fibers. Therefore, the NuMA-like pattern was classified as mitotic. Typical associations with autoantigens and diseases are summarized in Table 4.

Таблиця 4. Попередня номенклатура мітотичних типів світіння, а також їх асоціації з антигенами та захворюваннями
Table 4. Previous nomenclature of mitotic patterns and association with specific antigens and diseases

Тип світіння / ANA pattern	Попередня номенклатура Previous nomenclature	Асоціація з антигеном Antigen associations	Асоціація із захворюванням Disease association
Центросоми (AC-24) Centrosome (AC-24)	Центріолі Centrioles	Pericentrin, ninein, Cep250, Cep110	Рідко при ССД, хвороба Рейно, інфекції (вірусні та мікоплазма) Rare in SSc, Raynaud's phenomenon, infections (viral and mycoplasma)
Веретено поділу (A-25) Spindle fibers (A-25)	MSA-2	HsEg5	Рідко при СШ, СЧВ, інших СЗСТ Rare in SjS, SLE, other SARD
NuMA-подібний (AC-26) NuMA-like (AC-26)	MSA-1, центрофілін MSA-1, centrophilin	NuMA NuMA	СШ, СЧВ, інші SjS, SLE, other
Міжклітинний місток (AC-27) Intercellular bridge (AC-27)	Серединне тіло, тільце Флемінга Stem body, midbody	CENP-E, CENP-F, TD60, MSA36, KIF-14, MKLP-1, MPP1/KIF20B та INCENP CENP-E, CENP-F, TD60, MSA36, KIF-14, MKLP-1, MPP1/KIF20B and INCENP	Рідко при ССД, хвороба Рейно, злоякісних пухлинах Rare in SSc, Raynaud's phenomenon, malignancy
Оболонка мітотичної хромосоми (AC-28) Mitotic chromosomal (AC-28)	Білок оболонки хромосом, антиген клітин, що діляться, антиген мітотичних хромосом (MCA) Chromosome coat protein, dividing cell antigen, mitotic chromosome autoantigen (MCA)	Модифікований гістон H3, MCA-1 Modified histone H3, MCA-1	Рідко при дискоїдному СЧВ, хронічному лімфолейкозу, СШ та ревматичній поліміалгії Rare in discoid lupus erythematosus, chronic lymphocytic leukemia, SjS, and polymyalgia rheumatica

Центросоми (АС-24)

Тип світіння центросоми (АС-24) (рис. 26) подається частіше у вигляді окремих центріолей (1–2 на клітину) в інтерфазній цитоплазмі та на полюсах веретена поділу клітин у мітозі. В період між метафазою і профазою відстань між двома яскравими точками збільшується з наближенням метафази. У інтерфазних клітинах одна точка у більшості клітин розташована відносно ближче до ядерної мембрани. У деяких інтерфазних клітинах, зазвичай у G2-період, можуть бути присутні дві точки розташовані поруч. Центросома – це специфічна ділянка цитоплазми, що містить ортогонально розташовані центріолі, які оточені аморфною масою протеїнів. Термін «світіння за типом антитіл до центріолей» раніше використовувався як синонім, проте було показано, що антитіла саме до центріолей виявлялися рідко. Тому варто віддавати перевагу терміну «тип світіння центросома». Ключовими антигенами може бути безліч компонентів центросоми, у тому числі енлаза [31], перицентрин (pericentrin), PCM-1, нінеїн (ninein), та Sep250 [32].

Centrosomes (AC-24)

The centrosome pattern (AC-24) (Figure 26) is represented more often in the form of separate centrioles (1–2 per cell) in the interphase cytoplasm and at the poles of the cell division spindle in mitosis. In the period between metaphase and prophase, the distance between two bright dots increases as metaphase approaches. In interphase cells, one dot is located relatively closer to the nuclear membrane in most cells. In some interphase cells, usually in the G2 period, two dots may be present side by side. A centrosome is a specific area of the cytoplasm containing orthogonally arranged centrioles surrounded by an amorphous mass of proteins. The term «anti-centriole-pattern» was previously used as a synonym, but it was shown that anti-centriole antibodies were rarely detected. Therefore, it is worth giving preference to the term «centrosome pattern». Key antigens can be many components of the centrosome, including enolase [31], pericentrin, PCM-1, ninein, and Sep250 [32].

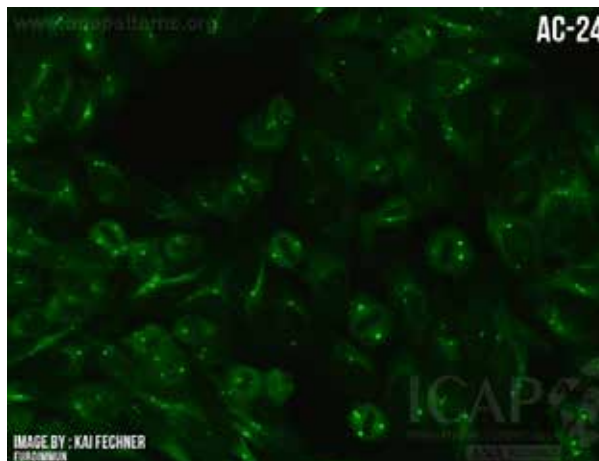


Рис. 26. Центросоми (АС-24)
Fig. 26. Centrosome (AC-24)

Веретено поділу (АС-25, АС-26)

Світіння за типом антитіл до веретена поділу існує в декількох варіантах. Під час мітозу між полюсами клітини спостерігається світіння волокон веретена поділу характерної конусоподібної форми. Світіння волокон веретена поділу включає як не-NuMA-подібний (АС-25) (рис. 27), так і NuMA-подібний (АС-26) (рис. 28) тип світіння.

Не-NuMA-подібний тип світіння або веретено поділу (АС-25) включає світіння волокон веретена поділу та центросом, але без світіння метафазної пластинки або постійного забарвлення інтерфазного ядра. У профазних клітинах цей тип світіння виглядає як світіння центросом, у метафазних та анафазних клітинах – присутнє специфічне світіння усього апарату поділу. У телофазі спостерігається світіння країв міжклітинного містку. У деяких сироватках можна спостерігати також світіння серединного тіла. Основним антигеном є білок HsEg5, кінезин-подібний білок масою 130 кДа, який залучений до збірки мікротрубочок веретена поділу [33].

Spindle fibers (AC-25, AC-26)

Autoantibodies to spindle fibers have been reported in several variants. During mitosis, between the poles of the cell, there is a staining of spindle fibers of a characteristic cone-like shape. Spindle fibers pattern includes both non-NuMA-like (AC-25) (Figure 27) and NuMA-like (AC-26) (Figure 28) pattern.

Non-NuMA-like or spindle fibers pattern (AC-25) includes staining spindle fibers and centrosomes, but without staining of the metaphase plate or the interphase nucleus. In prophase cells, this pattern looks like the fluorescence of centrosomes, in metaphase and anaphase cells, a specific fluorescence of the entire division apparatus is present. In telophase, the edges of the intercellular bridge are stained. In some sera, the midbody staining might be observed. The main antigen is the HsEg5 protein, a kinesin-like protein of 130 kDa, which is involved in the assembly of spindle microtubules [33].

NuMA-like pattern (AC-26), classified as a subtype of spindle fibers pattern that cannot be identified on

NuMA-подібний тип світіння (AC-26), класифікований як підтип світіння веретена поділу, що не може бути ідентифікованим на одній клітині, тому що потребує спостереження за клітинами в різних періодах клітинного циклу. NuMA-подібний тип світіння асоційований із зернистим світінням нуклеоплазми, зазвичай у високих титрах та без світіння ядерець. Клітини у метафазі та анафазі демонструють виражене забарвлення полюсів та проксимальних частин веретена поділу, що також описані як трикутні або бананоподібні зони на полюсах клітини. Внутрішня частина центросоми не забарвлена та має вигляд кільця. У телофазних клітинах міжклітинний місток не забарвлений, у той час як інтенсивність забарвлення ядра, що формується, збільшується з прогресуванням телофазного періоду клітини. Ключовим антигеном є білок центрофілін, 210 кДа, який локалізований не тільки у перисомальному регіоні мітотичних клітин, але й у ядерному матриці в інтерфазі [34].

a single cell because it requires observation of cells at different periods of the cell cycle. The NuMA-like pattern is associated with speckled staining of the nucleoplasm, usually in high titers and without staining of nucleoli. Cells in metaphase and anaphase show pronounced staining of the poles and proximal parts of the division spindle, also described as triangular or banana-shaped zones at the cell poles. The inner part of the centrosome is not stained, but has the annular appearance. In telophase cells, the intercellular bridge is not stained, while the intensity of staining of the forming nucleus increases with the progression of the cell's telophase period. The key antigen is the protein centrophilin, 210 kDa, which is localized not only in the perisomal region of mitotic cells, but also in the nuclear matrix in interphase [34].

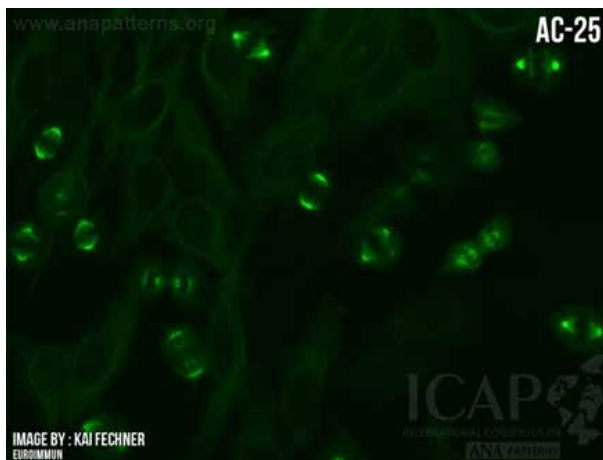


Рис. 27. Веретено поділу (AC-25)
Fig. 27. Spindle fibers (AC-25)

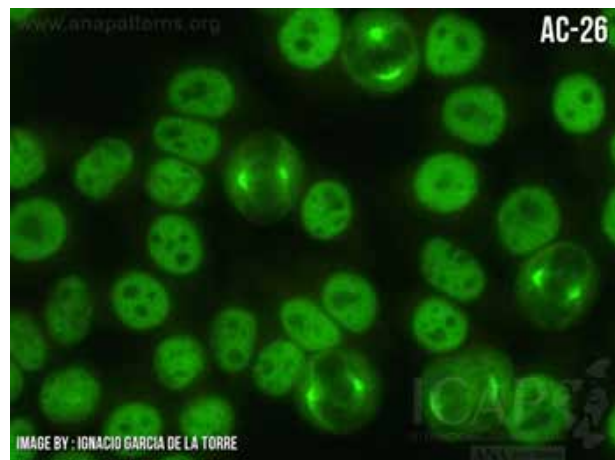


Рис. 28. NuMA-подібний (AC-26)
Fig. 28. NuMA-like (AC-26)

Міжклітинний місток (AC-27)

Тип світіння міжклітинний місток (рис. 29) охоплює світіння клітинних структур останніх фаз мітозу, наприклад, телофазу та цитокінезу: борозни поділу, скоротливого кільця, серединного тіла та інших. Цей тип світіння майже не проявляється в інтерфазі, але під час профазу та метафазу може спостерігатися світіння хромосомного матеріалу на межі метафазної пластинки у вигляді блискавко-подібних смуг. У телофазних клітинах світіння зазвичай обмежене борозною поділу та двома яскравими плямами на межі розташування двох дочірніх клітин перед розходженням. В інтерфазі, а саме у фазі S і G₂, ядра можуть мати точкове або неоднорідне зернисте світіння [35].

Серединне тіло формується під час розходження клітин у процесі цитокінезу. Воно походить від центрального веретена поділу в анафазі та пізніше середньої зони в телофазі. Було рекомендовано, щоб термін «серединне тіло» використовувався для типу світіння, що виникає лише під час виявлення антитіл виключно до серединного тіла, тобто до центральної частини в межах міжклітинного містку. Серединне тіло складається з більш ніж 150 різних компонентів, структурних і багатьох моторних білків

Intercellular bridge (AC-27)

Intercellular bridge pattern (Figure 29) covers the fluorescence of cellular structures of the last phases of mitosis, for example, telophase and cytokinesis: the cleavage furrow, the contractile ring, the midbody region etc. This pattern is almost absent in interphase, while during prophase and metaphase, chromosomal material can be stained at the edge of the metaphase plate in the form of lightning-like streaks. In telophase cells, the staining is usually limited to the cleavage furrow and two bright spots at the border of the two daughter cells before separation. In the interphase, namely in the S and G₂ phase, the nuclei may have a discrete or patchy nuclear speckles [35].

The midbody is formed during the separation of the two cells in the process of cytokinesis. It originates from the central spindle in anaphase and later from the midzone in telophase. It was recommended that the term «midbody» be used for the pattern that occurs only when antibodies are detected exclusively to the midbody, that is, to the central part within the intercellular bridge. The midbody consists of more than 150 different components, structural and many motor proteins (kinesins). Antibodies to kinesin are

(кінезинів). Антитіла до кінезину характеризуються світінням лише середньої зони та серединного тіла [36]. Цільові антигени, що розпізнаються аутоантитілами, не були повністю ідентифіковані, але аврора-кіназа В [37], фермент, який бере участь у прикріпленні мітотичних веретен до центромерів, є можливим кандидатом. Деякі антигени, такі як CENP-E, MSA-2, KIF-14 і MKLP-1, також вважаються білками серединного тіла.

characterized by fluorescence of only the middle zone and the midbody [36]. The target antigens recognized by the autoantibodies have not been fully identified, but aurora kinase B [37], an enzyme involved in the attachment of mitotic spindles to centromeres, is a possible candidate. Some antigens, such as CENP-E, MSA-2, KIF-14, and MKLP-1, are also considered midbody proteins.

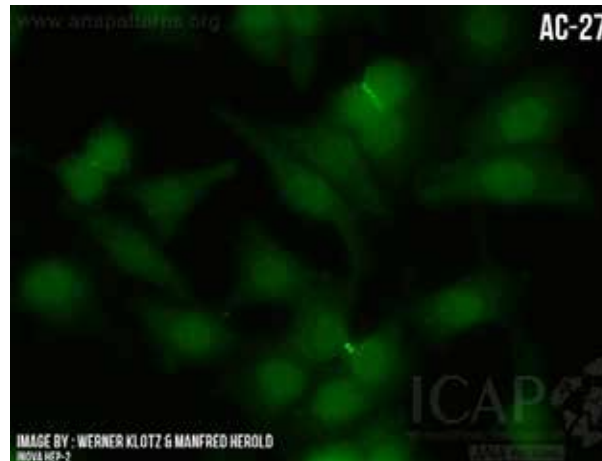


Рис. 29. Міжклітинний місток (AC-27)
Fig. 29. Intercellular bridge (AS-27)

Оболонка мітотичної хромосоми (AC-28)

Точкове світіння хромосом у про- та метафазі без світіння інтерфазних клітин (рис. 30). Внутрішня частина конденсованих хромосом залишається незабарвленою, як і нуклеоплазма інтерфазних клітин [38]. Але оскільки аутоантигени не були описані, справжню поширеність аутоантитіл ще належить визначити. Включення цієї моделі може стимулювати подальші дослідження.

Mitotic chromosomal (AC-28)

Fine granular staining of the chromosomal surface in proto- and metaphase without staining of interphase cells (Figure 30). The inner part of condensed chromosomes remains unstained, as does the nucleoplasm of interphase cells [38]. However, since autoantigens have not been described, the true prevalence of autoantibodies remains to be determined. The inclusion of this pattern may stimulate further research.

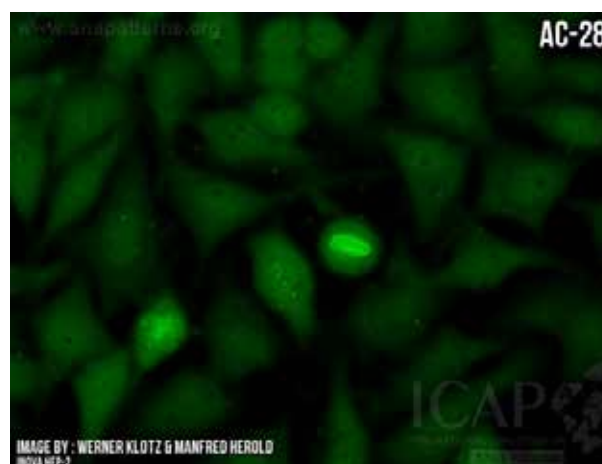


Рис. 30. Оболонка мітотичної хромосоми (AC-28)
Fig. 30. Mitotic chromosomal coat (AC-28)

ВИСНОВКИ

АНА є важливими лабораторними маркерами діагностики, а також прогнозування розвитку таких хвороб як СЧВ, синдром Шегрена, системна склеро-

CONCLUSIONS

ANA are important laboratory markers for diagnosis, as well as for predicting the development of such diseases as SLE, Sjogren's syndrome, systemic

дермія, змішане захворювання сполучної тканини та ін. Зазвичай, ці захворювання вважаються АНА-асоційованими ревматичними захворюваннями.

Згідно з рекомендаціями Міжнародної погоджувальної групи типів світіння антиядерних антитіл (АЯА) тип світіння HEp-2 клітин мають вказуватися у відповідності до номенклатури ICAP. З огляду на рекомендації EFLM, EASI та ICAP, для того, щоб максимально передати клінічно значущу інформацію, результати HEp-2 скринінгу необхідно представляти не тільки з вказаним типом світіння HEp-2 клітин, а й титром (найбільше розведення, що дає позитивний результат) та скринінговим розведенням, що використовується.

Щоб забезпечити однорідність зчитування результатів РНІФ на HEp-2 клітинах, технічні спеціалісти, які читають слайди, повинні проходити регулярне навчання та оцінювання. Для оптимізації та вдосконалення зчитування типів світіння необхідно створити навчальні та тренувальні програми.

Якість РНІФ на HEp-2 клітинах має забезпечуватися створеними навчальними та тренувальними програмами й оцінюватися внутрішніми (відмінностями між спостерігачами) і зовнішніми програмами оцінки якості [2].

scleroderma, mixed connective tissue disease, etc. Usually, these diseases are considered ANA-associated rheumatic diseases.

the International Consensus on Antinuclear Antibody (ANA) Patterns (ICAP). The fluorescence pattern of HEp-2 cells should be indicated in accordance with the ICAP nomenclature. In view of EFLM, EASI and ICAP recommendations, in order to convey the most clinically relevant information, HEp-2 screening results should be presented not only with the indicated HEp-2 pattern, but also with the titer (highest dilution that gives a positive result) and the screening dilution used.

To ensure consistency in the reading of IIFT results on HEp-2 cells, technicians who read the slides should undergo regular training and evaluation. In order to optimize and improve the reading of ANA patterns, it is necessary to create educational and training programs.

The quality of IIFT on HEp-2 cells should be ensured by established educational and training programs and assessed by internal (interobserver differences) and external quality assessment programs [2].

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Cruvinel W de M., Andrade L.E.C., Dellavance A., Ximenes A.C., Bichara C.D.A., Manguiera C.L.P. et al. VI Brazilian consensus guidelines for detection of anti-cell autoantibodies on HEp-2 cells. *Advances in Rheumatology*. 2022. T. 62, № 1. P. 1–11. URL: <https://advancesinrheumatology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42358-022-00266-z>
2. Bonroy C., Vercammen M., Fierz W., Andrade L.E.C., Hoovels L.Van, Infantino M. et al. Detection of antinuclear antibodies: recommendations from EFLM, EASI and ICAP. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2023. URL: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2023-0209/html?lang=en>
3. Chan E.K.L., Damoiseaux J., Carballo O.G., Conrad K., de Melo Cruvinel W., Francescantonio P.L.C. et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns (ICAP) 2014–2015. *Frontiers in Immunology*. 2015. T. 6. 412 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00412>
4. Keppeke G.D., Nunes E., Ferraz M.L.G., Silva E.A.B., Granato C., Chan E.K. L. et al. Longitudinal Study of a Human Drug-Induced Model of Autoantibody to Cytoplasmic Rods/Rings following HCV Therapy with Ribavirin and Interferon- α . *PLoS One*. 2012. T. 7, № 9. e45392 p. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045392>
5. Stinton L.M., Myers R.P., Coffin C.S., Fritzier M.J. Clinical associations and potential novel antigenic targets of autoantibodies directed against rods and rings in chronic hepatitis C infection. *BMC Gastroenterology*. 2013. T. 13, № 1. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-50>
6. Covini G., Carcamo W.C., Bredi E., von Mühlen C.A., Colombo M., Chan E.K.L. Cytoplasmic rods and rings autoantibodies developed during pegylated interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Antiviral Therapy*. 2012. T. 17, № 5. P. 805–811. DOI: <https://doi.org/10.3851/IMP1993>
7. Basu A., Sanchez T.W., Casiano C. A. DFS70/LEDGFp75: An enigmatic autoantigen at the interface between autoimmunity, AIDS, and cancer. *Frontiers in Immunology*. 2015. T. 6. 116 c. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00116>
8. Ochs R.L., Mura Y., Si Y., Ge H., Chan E.K.L., Mtan E. Autoantibodies to DPS 70 kd/transcription coactivator p75 in atopic dermatitis and other conditions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000. T. 105, № 6(II). P. 1211–1220. URL: <http://www.jacionline.org/article/S0091674900700595/fulltext>
9. Mahler M., Parker T., Peebles C.L., Andrade L.E., Swart A., Carbone Y., et al. Anti-DFS70/LEDGF Antibodies Are More Prevalent in Healthy Individuals Compared to Patients with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *The Journal of Rheumatology*. 2012. T. 39, № 11. P. 2104–2110. URL: <https://www.jrheum.org/content/39/11/2104>
1. Cruvinel W de M, Andrade LEC, Dellavance A, Ximenes AC, Bichara CDA, Manguiera CLP, et al. VI Brazilian consensus guidelines for detection of anti-cell autoantibodies on HEp-2 cells. *Advances in Rheumatology*. 2022;62(1):1–11. URL: <https://advancesinrheumatology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42358-022-00266-z>
2. Bonroy C, Vercammen M, Fierz W, Andrade LEC, Hoovels L Van, Infantino M, et al. Detection of antinuclear antibodies: recommendations from EFLM, EASI and ICAP. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2023. URL: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2023-0209/html?lang=en>
3. Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PLC, et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns (ICAP) 2014–2015. *Frontiers in Immunology*. 2015;6:412. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00412>
4. Keppeke GD, Nunes E, Ferraz MLG, Silva EAB, Granato C, Chan EKL, et al. Longitudinal Study of a Human Drug-Induced Model of Autoantibody to Cytoplasmic Rods/Rings following HCV Therapy with Ribavirin and Interferon- α . *PLoS One*. 2012;7(9):e45392. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045392>
5. Stinton LM, Myers RP, Coffin CS, Fritzier MJ. Clinical associations and potential novel antigenic targets of autoantibodies directed against rods and rings in chronic hepatitis C infection. *BMC gastroenterology*. 2013;13(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-50>
6. Covini G, Carcamo WC, Bredi E, von Mühlen CA, Colombo M, Chan EKL. Cytoplasmic rods and rings autoantibodies developed during pegylated interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Antiviral therapy*. 2012;17(5):805–11. DOI: <https://doi.org/10.3851/IMP1993>
7. Basu A, Sanchez TW, Casiano CA. DFS70/LEDGFp75: An enigmatic autoantigen at the interface between autoimmunity, AIDS, and cancer. *Frontiers in immunology*. 2015;6:116. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00116>
8. Ochs RL, Mura Y, Si Y, Ge H, Chan EKL, Mtan E. Autoantibodies to DPS 70 kd/transcription coactivator p75 in atopic dermatitis and other conditions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000;105(6 II):1211–20. URL: <http://www.jacionline.org/article/S0091674900700595/fulltext>
9. Mahler M, Parker T, Peebles CL, Andrade LE, Swart A, Carbone Y, et al. Anti-DFS70/LEDGF Antibodies Are More Prevalent in Healthy Individuals Compared to Patients with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(11):2104–10. URL: <https://www.jrheum.org/content/39/11/2104>

- Muro Y, Sugiura K, Morita Y, Tomita Y. High concomitance of disease marker autoantibodies in anti-DFS70/LEDGF autoantibody-positive patients with autoimmune rheumatic disease. *Lupus*. 2008; T. 17, №3. P. 171–176. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307086311>
- Mahler M., Hanly J.G., Fritzier M.J. Importance of the dense fine speckled pattern on HEp-2 cells and anti-DFS70 antibodies for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2012. T. 11, №9. P. 642–645. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.005>
- Mahler M., Fritzier M. J. The clinical significance of the dense fine speckled immunofluorescence pattern on HEp-2 cells for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Clinical & Developmental Immunology*. 2012. Vol. 2012. 494356 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/494356>
- Andrade L.E.C., Klotz W., Herold M., Conrad K., Rönnelid J., Fritzier M.J., et al. International consensus on antinuclear antibody patterns: Definition of the AC-29 pattern associated with antibodies to DNA topoisomerase I. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2018. T. 56, № 10. P. 1783–1788. URL: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2018-0188/html>
- Stinton L.M., Swain M., Myers R.P., Shaheen A.A., Fritzier M.J. Autoantibodies to GW bodies and other autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Clinical and Experimental Immunology*. 2011. T. 163, № 2. P. 147–156. URL: <https://academic.oup.com/cei/article/163/2/147/6428819>
- Sternsdorf T., Guldner H.H., Szosteki C., Grötzinger T., Will H. Two Nuclear Dot-Associated Proteins, PML and Sp100, are Often Co-Autoimmunogenic in Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Scandinavian Journal of Immunology*. 1995. T. 42, № 2. P. 257–268. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-3083.1995.tb03652.x>
- Ceribelli A., Fredi M., Taraborelli M., Cavazzana I., Franceschini F., Quinzani M., et al. Anti-MJ/NXP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Research & Therapy*. 2012. T. 14, № 2. P. 1–6. URL: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3822>
- Andrade L.E.C., Tan E.M., Chan E.K.L. Immunocytochemical analysis of the coiled body in the cell cycle and during cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993. T. 90, № 5. P. 1947–1951. URL: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.90.5.1947>
- Andrade L.E.C., Chan E.K.L., Raska I., Peebles C.L., Roos G., Tan E.M. Human autoantibody to a novel protein of the nuclear coiled body: immunological characterization and cDNA cloning of p80-coilin. *Journal of Experimental Medicine*. 1991. T. 173, № 6. P. 1407–1419. URL: <http://rupress.org/jem/article-pdf/173/6/1407/1101681/1407.pdf>
- Satoh M., Chan J.Y.F., Ross S.J., Ceribelli A., Cavazzana I., Franceschini F., et al. 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 and Rheumatism*. 2011. T. 63, № 7. P. 1972–1978. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.30349>
- Raška I., Ochs R.L., Andrade L.E.C., Chan E.K.L., Burlingame R., Peebles C., et al. Association between the nucleolus and the coiled body. *Journal of Structural Biology*. 1990. T. 104, № 1–3. P. 120–127. DOI: [https://doi.org/10.1016/1047-8477\(90\)90066-1](https://doi.org/10.1016/1047-8477(90)90066-1)
- von Muhlen C.A., Chan E.K.L., Peebles C.L., Imai H., Kiyosawa K., Tan E.M. Non-muscle myosin as target antigen for human autoantibodies in patients with hepatitis C virus-associated chronic liver diseases. *Clinical and Experimental Immunology*. 2008. T. 100, № 1. P. 67–74. URL: <https://academic.oup.com/cei/article/100/1/67/6484051>
- Fritzier M.J., Chan E.K.L. The Discovery of GW Bodies. 2013. P. 5–21. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-5107-5_2
- Moser J.J., Fritzier M.J. Relationship of other cytoplasmic ribonucleoprotein bodies (cRNPB) to GW/P bodies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2013. T. 768. P. 213–242. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-5107-5_13
- Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Seminars in Liver Disease*. 2014. T. 34, № 3. P. 334–340. URL: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0034-1383732>
- Nozawa K., Fritzier M.J., Chan E.K.L. Unique and shared features of Golgi complex autoantigens. *Autoimmunity Reviews*. 2005. T. 4, № 1. P. 35–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2004.06.002>
- Nozawa K., Fritzier M.J., von Mühlen C.A., Chan E.K.L., Chan E.K. Giantin is the major Golgi autoantigen in human anti-Golgi complex sera. *Arthritis Research & Therapy*. 2003. T. 6, № 2. P. 1–8. URL: <https://link.springer.com/articles/10.1186/ar1035>
- Keppeke G.D., Nunes E., Ferraz M.L.G., Silva E.A.B., Granato C., Chan E.K.L., et al. Longitudinal Study of a Human Drug-Induced Model of Autoantibody to Cytoplasmic Rods/Rings following HCV Therapy with Ribavirin and Interferon- α . *PLoS One*. 2012. T. 7, № 9. e45392 p. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0045392>
- Muro Y, Sugiura K, Morita Y, Tomita Y. High concomitance of disease marker autoantibodies in anti-DFS70/LEDGF autoantibody-positive patients with autoimmune rheumatic disease. *Lupus*. 2008;17(3):171–6. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307086311>
- Mahler M, Hanly JG, Fritzier MJ. Importance of the dense fine speckled pattern on HEp-2 cells and anti-DFS70 antibodies for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*. 2012;11(9):642–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.005>
- Mahler M, Fritzier MJ. The clinical significance of the dense fine speckled immunofluorescence pattern on HEp-2 cells for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Clinical & developmental immunology*. 2012;2012:494356. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/494356>
- Andrade LEC, Klotz W, Herold M, Conrad K, Rönnelid J, Fritzier MJ, et al. International consensus on antinuclear antibody patterns: Definition of the AC-29 pattern associated with antibodies to DNA topoisomerase I. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2018;56(10):1783–8. URL: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2018-0188/html>
- Stinton LM, Swain M, Myers RP, Shaheen AA, Fritzier MJ. Autoantibodies to GW bodies and other autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Clinical and experimental immunology*. 2011;163(2):147–56. URL: <https://academic.oup.com/cei/article/163/2/147/6428819>
- Sternsdorf T, Guldner HH, Szosteki C, Grötzinger T, Will H. Two Nuclear Dot-Associated Proteins, PML and SpiOO, are Often Co-Autoimmunogenic in Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Scandinavian journal of immunology*. 1995;42(2):257–68. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-3083.1995.tb03652.x>
- Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, Cavazzana I, Franceschini F, Quinzani M, et al. Anti-MJ/NXP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(2):1–6. URL: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3822>
- Andrade LEC, Tan EM, Chan EKL. Immunocytochemical analysis of the coiled body in the cell cycle and during cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(5):1947–51. URL: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.90.5.1947>
- Andrade LEC, Chan EKL, Raska I, Peebles CL, Roos G, Tan EM. Human autoantibody to a novel protein of the nuclear coiled body: immunological characterization and cDNA cloning of p80-coilin. *Journal of Experimental Medicine*. 1991;173(6):1407–19. URL: <http://rupress.org/jem/article-pdf/173/6/1407/1101681/1407.pdf>
- Satoh M, Chan JYF, Ross SJ, Ceribelli A, Cavazzana I, Franceschini F, et al. 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 and rheumatism*. 2011;63(7):1972–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.30349>
- Raška I, Ochs RL, Andrade LEC, Chan EKL, Burlingame R, Peebles C, et al. Association between the nucleolus and the coiled body. *Journal of structural biology*. 1990;104(1–3):120–7. DOI: [https://doi.org/10.1016/1047-8477\(90\)90066-1](https://doi.org/10.1016/1047-8477(90)90066-1)
- von Muhlen CA, Chan EKL, Peebles CL, Imai H, Kiyosawa K, Tan EM. Non-muscle myosin as target antigen for human autoantibodies in patients with hepatitis C virus-associated chronic liver diseases. *Clinical and experimental immunology*. 2008;100(1):67–74. URL: <https://academic.oup.com/cei/article/100/1/67/6484051>
- Fritzier MJ, Chan EKL. The Discovery of GW Bodies. 2013;5–21. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-5107-5_2
- Moser JJ, Fritzier MJ. Relationship of other cytoplasmic ribonucleoprotein bodies (cRNPB) to GW/P bodies. *Advances in experimental medicine and biology*. 2013;768:213–42. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-5107-5_13
- Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Seminars in liver disease*. 2014;34(3):334–40. URL: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0034-1383732>
- Nozawa K, Fritzier MJ, Chan EKL. Unique and shared features of Golgi complex autoantigens. *Autoimmunity reviews*. 2005;4(1):35–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2004.06.002>
- Nozawa K, Fritzier MJ, von Mühlen CA, Chan EKL, Chan EK. Giantin is the major Golgi autoantigen in human anti-Golgi complex sera. *Arthritis research & therapy*. 2003;6(2):1–8. URL: <https://link.springer.com/articles/10.1186/ar1035>
- Keppeke GD, Nunes E, Ferraz MLG, Silva EAB, Granato C, Chan EKL, et al. Longitudinal Study of a Human Drug-Induced Model of Autoantibody to Cytoplasmic Rods/Rings following HCV Therapy with Ribavirin and Interferon- α . *PLoS One*. 2012;7(9):e45392. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0045392>

28. Stinton L. M., Myers R.P., Coffin C.S., Fritzier M.J. Clinical associations and potential novel antigenic targets of autoantibodies directed against rods and rings in chronic hepatitis C infection. *BMC Gastroenterol.* 2013. T. 13, № 1. P. 1–8. URL: <https://bmccgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-13-50>
29. Calise J.S., Keppeke G.D., Andrade L.E.C., Chan E.K.L. Anti-rods/rings: A human model of drug-induced autoantibody generation. *Frontiers in Immunology.* 2015. T. 6. 41 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00041>
30. Keppeke G.D., Satoh M., Ferraz M.L.G., Chan E.K.L., Andrade L.E.C. Temporal evolution of human autoantibody response to cytoplasmic rods and rings structure during anti-HCV therapy with ribavirin and interferon- α . *Immunologic Research.* 2014. T. 60, № 1. P. 38–49. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12026-014-8515-2>
31. Rattner J., Martin L., Baltimore D.W. Autoantibodies to the centrosome (centriole) react with determinants present in the glycolytic enzyme enolase. *The Journal of Immunology.* 2023. URL: <https://journals.aai.org/jimmunol/article-abstract/146/7/2341/24279>
32. Mack G.J., Rees J., Sandblom O., Balczon R., Fritzier M.J., Rattner J.B. Autoantibodies to a group of centrosomal proteins in human autoimmune sera reactive with the centrosome. *Arthritis & Rheumatism.* 1998. T. 41, № 3. P. 551–558. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131>
33. Whitehead C.M., Winkfein R.J., Fritzier M.J., Rattner J.B. The spindle kinesin-like protein HsEg5 is an autoantigen in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism.* 1996. T. 39, № 10. P. 1635–1642. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.1780391005>
34. Zeng C., He D., Brinkley B.R. Localization of NuMA protein isoforms in the nuclear matrix of mammalian cells. *Cell Motility and the Cytoskeleton.* 1994. T. 29, № 2. P. 167–176. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cm.970290208>
35. Wiik A.S., Høier-Madsen M., Forslid J., Charles P., Meyrowitsch J. Antinuclear antibodies: A contemporary nomenclature using HEp-2 cells. *Journal of Autoimmunity.* 2010. T. 35, № 3. P. 276–290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.06.019>
36. Hu C.K., Coughlin M., Mitchison T.J. Midbody assembly and its regulation during cytokinesis. *Molecular Biology of the Cell.* 2012. T. 23, № 6. P. 1024–1034. URL: <https://www.molbiolcell.org/doi/10.1091/mbc.e11-08-0721>
37. Vermeersch P., Bossuyt X. Prevalence and clinical significance of rare antinuclear antibody patterns. *Autoimmunity Reviews.* 2013. T. 12, № 10. P. 998–1003. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.03.014>
38. Gitlits V.M., Macaulay S.L., Toh B.H., SENTRY J.W. Novel human autoantibodies to phosphoepitopes on mitotic chromosomal autoantigens (MCAs). *Journal of Investigative Medicine.* 2000. T. 48, № 3. P. 172–182. URL: <https://europepmc.org/article/med/10822897>
28. Stinton LM, Myers RP, Coffin CS, Fritzier MJ. Clinical associations and potential novel antigenic targets of autoantibodies directed against rods and rings in chronic hepatitis C infection. *BMC Gastroenterol.* 2013;13(1):1–8. URL: <https://bmccgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-13-50>
29. John Calise S, Keppeke GD, Andrade LEC, Chan EKL. Anti-rods/rings: A human model of drug-induced autoantibody generation. *Frontiers in immunology.* 2015;6:41. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00041>
30. Keppeke GD, Satoh M, Ferraz MLG, Chan EKL, Andrade LEC. Temporal evolution of human autoantibody response to cytoplasmic rods and rings structure during anti-HCV therapy with ribavirin and interferon- α . *Immunologic research.* 2014;60(1):38–49. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12026-014-8515-2>
31. Rattner J, Martin L, Baltimore DW. Autoantibodies to the centrosome (centriole) react with determinants present in the glycolytic enzyme enolase. *The Journal of Immunology.* 2023. URL: <https://journals.aai.org/jimmunol/article-abstract/146/7/2341/24279>
32. Mack GJ, Rees J, Sandblom O, Balczon R, Fritzier MJ, Rattner JB. Autoantibodies to a group of centrosomal proteins in human autoimmune sera reactive with the centrosome. *Arthritis & Rheumatism.* 1998;41(3):551–8. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131>
33. Whitehead CM, Winkfein RJ, Fritzier MJ, Rattner JB. The spindle kinesin-like protein HsEg5 is an autoantigen in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 1996;39(10):1635–42. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.1780391005>
34. Zeng C, He D, Brinkley BR. Localization of NuMA protein isoforms in the nuclear matrix of mammalian cells. *Cell motility and the cytoskeleton.* 1994;29(2):167–76. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cm.970290208>
35. Wiik AS, Høier-Madsen M, Forslid J, Charles P, Meyrowitsch J. Antinuclear antibodies: A contemporary nomenclature using HEp-2 cells. *Journal of autoimmunity.* 2010;35(3):276–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.06.019>
36. Hu CK, Coughlin M, Mitchison TJ. Midbody assembly and its regulation during cytokinesis. *Molecular biology of the cell.* 2012;23(6):1024–34. URL: <https://www.molbiolcell.org/doi/10.1091/mbc.e11-08-0721>
37. Vermeersch P, Bossuyt X. Prevalence and clinical significance of rare antinuclear antibody patterns. *Autoimmunity reviews.* 2013;12(10):998–1003. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.03.014>
38. Gitlits VM, Macaulay SL, Toh BH, SENTRY JW. Novel human autoantibodies to phosphoepitopes on mitotic chromosomal autoantigens (MCAs). *Journal of investigative medicine.* 2000;48(3):172–82. URL: <https://europepmc.org/article/med/10822897>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Потребує вдосконалення якості оцінки РНІФ на HEp-2 клітинах, навчання та розробка алгоритмів для лікарів-лаборантів з метою стандартизації та більшого контролю зчитування результатів. Визначити відношення правдоподібності результатів HEp-2 скринінгу у розрізі титрів та типів світіння для різних АНА-асоційованих ревматичних захворювань, а також необхідно створити та впровадити референтні інтервали для HEp-2 скринінгу.

It requires improvement of the quality of IIFT assessment on HEp-2 cells, training and development of algorithms for laboratory doctors with the aim of standardization and greater control of reading results. To determine the likelihood ratio of HEp-2 screening results in terms of titers and glow types for different ANA-associated rheumatic diseases, and it is necessary to create and implement reference intervals for HEp-2 screening.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The authors of the manuscript hereby consciously declare the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, or other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Funding information

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Створення української адаптації номенклатури Міжнародної погоджувальної групи

Funded by the State Budget of Ukraine. This article is part of the planned research work of Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, titled «Creation of the Ukrainian adaptation of the nomenclature of the Interna-

типів світіння антиядерних антитіл (ICAP)», номер державної реєстрації: 0123U101726, прикладна, термін виконання: 2023–2024 рр., керівник – доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, кандидат медичних наук, доцент І.Г. Кольцова.

tional Consensus on Antinuclear Antibody Patterns (ICAP)», state registration number: 0123U101726, applied research, project duration: 2023–2024, supervisor – Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology, and Immunology of Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Iryna Koltsova.

Подяки

Ми висловлюємо подяку учасникам команди зі створення Української адаптації номенклатури ICAP: Альона Боровик (Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Одеса, Україна), Наталя Поліщук (Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна), Мирон Жиравецький (Медична лабораторія «Біокурс», Львів, Україна), Євгенія Філіпова, Євгенія Козова (Обласна клінічна лікарня ім. Мечникова, Дніпро, Україна).

We express our gratitude to the team members for creating the Ukrainian adaptation of the ICAP nomenclature: Alona Borovyk (Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine), Natalia Polishchuk (Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine), Myron Zhyravetskyi (Biocourse Medical Laboratory, Lviv, Ukraine), Yevheniia Fillipova, Yevheniia Kozova (Mechnikov Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine).

Acknowledgments

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Тарасов Євген Васильович – старший викладач кафедри загальної та клінічної епідеміології та біобезпеки з курсом мікробіології та вірусології Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; пров. Валіховський, буд. 2, м. Одеса, Україна, 65082; e-mail: yevhen.tarasov@onmedu.edu.ua
моб.: +38 (067) 709-01-28

Внесок автора: формулювання мети роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Куртова Маріанна Миколаївна – кандидат медичних наук, доцентка кафедри загальної та клінічної епідеміології та біобезпеки з курсом мікробіології та вірусології Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; пров. Валіховський, буд. 2, м. Одеса, Україна, 65082;

e-mail: marianna.kurtova@onmedu.edu.ua
моб.: +38 (067) 556-99-25

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, написання тексту статті, формулювання висновків.

Кольцова Ірина Геннадіївна – кандидат медичних наук, доцентка кафедри загальної та клінічної епідеміології та біобезпеки з курсом мікробіології та вірусології Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; пров. Валіховський, буд. 2, м. Одеса, Україна, 65082;

e-mail: iryna.koltsova@onmedu.edu.ua
моб.: + 38 (067) 485-13-65

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, аналіз отриманих даних, остаточне затвердження статті.

Шевчук Ганна Юріївна – кандидат біологічних наук, доцентка кафедри загальної та клінічної епідеміології та біобезпеки з курсом мікробіології та вірусології Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; пров. Валіховський, буд. 2, Одеса, Україна, 65082;

e-mail: anna.shevchuk@onmedu.edu.ua
моб.: +38 (096) 240-11-80

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, аналіз отриманих даних, остаточне затвердження статті.

Tarasov Yevhen Vasylovych – Senior Lecturer of Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine Department of General and Clinical Epidemiology and Biosafety with a Course in Microbiology and Virology; 2 Valikhovskiy lane, Odesa, Ukraine, 65082;

e-mail: yevhen.tarasov@onmedu.edu.ua
tel.: +38 (067) 709-01-38

Author's contribution: Formulation of the research objective, conducting experimental studies, analysis of the obtained data, and their statistical processing.

Kurtova Marianna Mykolayivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of General and Clinical Epidemiology and Biosafety, with a course in Microbiology and Virology Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 2 Valikhovsky Lane, Odesa, Ukraine, 65082;

e-mail: marianna.kurtova@onmedu.edu.ua
tel.: +38 (067) 556-99-25

Author's contribution: selection of literary sources according to the topic of the work, conducting experimental studies, analysis of the obtained data and their statistical processing, writing the text of the article, formulating conclusions.

Koltsova Iryna Henadiivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of General and Clinical Epidemiology and Biosafety with a course in Microbiology and Virology Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 2 Valikhovsky Lane, Odesa, Ukraine, 65082;

e-mail: iryna.koltsova@onmedu.edu.ua
tel.: + 38 (067) 485-13-65

Author's contribution: selection of literary sources on the research topic, analysis of the obtained data, final approval of the article.

Shevchuk Hanna Yuriivna – Candidate of Biological Sciences, Associated professor Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine Department of General and Clinical Epidemiology and Biosafety with a Course in Microbiology and Virology; 2 Valikhovsky Lane, Odesa, Ukraine, 65082;

e-mail: anna.shevchuk@onmedu.edu.ua
tel.: + 38 (096) 240-11-80

Author's contribution: Selection of literary sources on the research topic, analysis of the obtained data, final approval of the article.

Грузевський Олександр Анатолійович – доктор медичних наук, професор кафедри загальної та клінічної епідеміології та біобезпеки з курсом мікробіології та вірусології Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, пров. Валіховський, буд. 2, м. Одеса, Україна, 65082;

е-mail: oleksandr.hruzevskyi@onmedu.edu.ua
моб.: + 38 (050) 837-60-50

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, аналіз отриманих даних, остаточне затвердження статті.

Hruzevskyi Oleksandr Anatoliyovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine Department of General and Clinical Epidemiology and Biosafety with a Course in Microbiology and Virology; 2 Valikhovsky Lane, Odesa, Ukraine, 65082;

е-mail: oleksandr.hruzevskyi@onmedu.edu.ua
tel.: + 38 (050) 837-60-50

Author's contribution: Selection of literary sources on the research topic, analysis of the obtained data, final approval of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
15.05.2024

Отримано після рецензування
Received after review
18.06.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
02.09.2024

Опубліковано
Published
30.09.2024