

© О. И. Степанова, М. В. Лесничая,
Т. Ю. Львова, Д. И. Соколов,
С. А. Сельков

СЕКРЕЦИЯ АНГИОПОЭТИНОВ ТКАНЬЮ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ РАЗВИТИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ ГЕСТОЗЕ

ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

УДК: 618.2+618.3-008.6]:618.36-07

■ **Ангиопоэтины (Ang) определяют развитие сосудистой сети плаценты. Целью исследования явилась оценка секреции Ang-1 и Ang-2 тканью плаценты при физиологической беременности и при гестозе. Физиологическая беременность сопровождается усилением секреции Ang-1 и снижением секреции Ang-2. Нарушение формирования сосудистой сети плаценты при гестозе по сравнению с физиологической беременностью сопровождается сниженной секрецией Ang-1 и Ang-2 клетками плаценты.**

■ **Ключевые слова:** ангиопоэтин; ангиогенез; плацента; гестоз.

Физиологическое течение беременности требует адекватного формирования сосудистой сети плаценты для поддержания возрастающих с развитием плода метаболических процессов. Развитие сосудистой сети плаценты включает васкулогенез, разветвляющийся и неразветвляющийся ангиогенез. В процессе васкулогенеза происходит образование сосудов *de novo*, тогда как при ангиогенезе — формирование капилляров, отходящих от уже сформированных сосудов. Главным митогеном эндотелиальных клеток является VEGF, стимулирующий как васкулогенез, так и ангиогенез. Совместно с VEGF в регуляции ангиогенеза участвуют ангиопоэтины Ang-1 и Ang-2. Ang-1 снижает проницаемость сосудов путем усиления межклеточного взаимодействия эндотелиальных клеток сосудов [7, 16], по различным данным обладает митогенным эффектом в отношении клеток эндотелия [5] или же, напротив, ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток [7], ингибирует апоптоз, стимулирует миграцию эндотелиальных клеток и образование микротрубочек сосудов [9], стимулирует синтез NO эндотелиальными клетками [5, 9], стимулирует дифференцировку предшественников эндотелиальных клеток [7], поддерживает целостность сосуда путем привлечения перицитов и усиления адгезии между перицитами, эндотелиальными клетками и гладкомышечными клетками [5, 16]. Ang-2 стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток в меньшей степени, чем Ang-1. Под действием Ang-2 сосуды остаются более пластичными и чувствительными к действию VEGF. Ang-2 снижает межклеточную адгезию, стимулирует ремоделирование межклеточного матрикса (на клетках глиомы показано, что Ang-2 стимулирует активацию металлопротеиназы матрикса-2 [8]), и как следствие — способствует увеличению просвета сосудов [16]. Эффект, оказываемый Ang-2 на эндотелиальные клетки и сосудистое русло, зависит от присутствия VEGF: при действии совместно с VEGF ангиопоэтин-2 является проангиогенным фактором, в отсутствие VEGF — стимулирует разрушение внеклеточного матрикса и регрессию сосудов вследствие нарушения межклеточных связей [2].

В ткани плаценты Ang-1 и Ang-2 экспрессируется клетками стромы ворсин, окружающими сосуды. Ang-1 экспрессирован в первом триместре беременности на границе цитотрофобласта и синцитиотрофобласта, тогда как на терминальных сроках беременности он экспрессируется в строме, окружающей сосуды. Экспрессируясь в децидуальной ткани, Ang-1 играет роль хемоаттрактанта для клеток трофобласта [14].

На ранних сроках беременности мРНК Ang-2 обнаружена в клетках цитотрофобласта. С помощью гистохимического анализа показано, что белок Ang-2 экспрессируется также клетками

синцитиотрофобласта. На поздних сроках наблюдается слабая экспрессия белка Ang-2 на границе цитотрофобласта и синцитиотрофобласта. Кроме того, Ang-2 экспрессируется некоторыми макрофагами стромы ворсин плаценты [14].

Ang-1 и Ang-2 являются специфическими хемоаттрактантами эндотелиальных клеток. Оба фактора действуют через специфические рецепторы Tie-1 и Tie-2. Внутриклеточные домены Tie-1 и Tie-2 являются тирозинкиназами с короткой тирозиновой вставкой и карбокси-концевым хвостом. Внутриклеточные домены Tie-1 и Tie-2 имеют гомологию около 76%, внеклеточные — 31%. Хорошо изучены функции Tie-2, тогда как Tie-1 обнаружен недавно и его функции остаются неясными. Ang-1 влияет через Tie-2 на пролиферацию, миграцию, апоптоз эндотелиальных клеток, проницаемость сосудов, экспрессию эндотелиальными клетками адгезионных молекул, тем самым оказывая влияние на развитие воспалительного процесса, а также на процесс реорганизации сосудистого русла [7, 9, 16]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что в высоких концентрациях и при длительном воздействии и Ang-2 может активировать Tie-2 [12]. Показано, что Tie-1 ингибирует апоптоз эндотелиальных клеток. На мышинной модели показано участие Tie-1 в выживании эндотелиальных клеток на стадии позднего эмбриогенеза [11, 17]. Экспрессия рецепторов Tie обнаружена как в плацентарных ворсинах, так и в децидуальной ткани [21]. Экспрессия РНК рецептора Tie-2 обнаружена в клетках, расположенных рядом с фетальными кровеносными сосудами в первом триместре беременности, к концу первого триместра беременности — в эндотелиальных клетках. В третьем триместре беременности экспрессия РНК Tie-2 также обнаружена в эндотелиальных клетках децидуальной ткани [19].

В настоящее время в литературе описана экспрессия ангиогенных факторов Ang-1, Ang-2 и их рецепторов в ткани плаценты. Вместе с тем нет данных о секреции этих факторов тканью плаценты и их роли в развитии патологии беременности, в частности гестоза. Поэтому целью исследования явилось сравнительное изучение секреции Ang-1 и Ang-2 тканью плаценты при физиологически протекающей беременности и при беременности, осложненной гестозом.

Материалы и методы

Первую группу составили 15 беременных женщин на сроке 9–11 недель без признаков воспалительных изменений и инфекционных заболеваний. Вторую группу составили 27

беременных женщин на сроке 38–39 недель с физиологическим течением беременности. В третью группу вошли 28 беременных с гестозом различной степени тяжести на сроке 38–39 недель беременности без признаков угрожающего прерывания беременности на момент исследования. Диагноз гестоза у женщин третьей группы установлен на основании ведущих клинических симптомов различной степени выраженности — наличие протеинурии, отеков, гипертензии (повышение систолического давления от 135 мм рт. ст. и выше, диастолического давления от 85 мм рт. ст. и выше).

Полученные после оперативного аборта на сроке 9–11 недель или после кесарева сечения на сроке 38–39 недель кусочки плацентарной ткани культивировали в питательной среде DMEM/F12 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Sigma, США) в течение 24 часов. Затем кондиционированные среды собирали и замораживали при температуре -20°C до исследования. Кусочки плацент взвешивали для пересчета концентрации ангиопоэтинов на 1 мг ткани.

Концентрацию Ang-1 и Ang-2 в полученных после культивирования эксплантов плацент определяли при помощи стандартного набора для иммуноферментного анализа (R&D systems, США). Статистический анализ полученных данных проводили при помощи компьютерной программы STATISTICA 6.0. Для анализа данных использовали непараметрический критерий Манна-Уитни и медианный тест, который часто используется исследователями для определения тенденции изменения признака.

Результаты исследования и обсуждение

Нами установлена достоверно более высокая секреция Ang-1 тканью плаценты на сроке 38–39 недель беременности по сравнению с ранним сроком беременности (рис. 1, табл. 1). Эти данные подтверждают сведения о возрастании роли Ang-1 в процессе ангиогенеза в плаценте во второй половине беременности. Поскольку на терминальных сроках беременности Ang-1 экспрессируется клетками стромы ворсин, окружающими фетальные сосуды, полученные нами данные о повышенной секреции Ang-1 тканью плаценты подтверждают его значение для завершения формирования и стабилизации сосудистой сети ткани плаценты к концу физиологической беременности. Кроме того Ang-1 оказывает антиапоптогенный эффект на клетки эндотелия [4, 6, 10], и, вероятно, играет важную роль в поддержании жизнеспособности клеток сосудистой сети плаценты. Другими авторами на модели обезьян по-

Таблица 1

Продукция Ang-1 и Ang-2 тканью плаценты

Секреторные молекулы	Группы	Концентрация в 1 мл кондиционированной среды, пг/мл	Концентрация в пересчете на 1 мг ткани, пг/мл
Ang-1	9–11 недель (n=15)	0,27±0,27	0,003±0,003
	38–39 недель (n=27)	71,8±12 ***	0,82±0,15 ***
	гестоз, 38–39 недель (n=28)	53,7±12,6	0,59±0,15
Ang-2	9–11 недель (n=15)	37789±3268	476,5±48,1
	38–39 недель (n=27)	3188±698 ***	39,8±10,2 ***
	гестоз, 38–39 недель (n=28)	1518±322	16,4±3,7

Достоверность различий между группами обозначена следующим образом: группа «9–11 недель» отличается от группы «38–39 недель», *** — $p < 0,001$

казано, что экспрессия мРНК Ang-1 усиливается во второй половине беременности тканью синцитиотрофобласта [13], но не получено данных об изменении экспрессии белка в ткани плаценты. Полученные нами данные указывают на то, что на поздних сроках физиологической беременности усиление секреции Ang-1 происходит за счет его продукции клетками плаценты. Усиление секреции Ang-1 на поздних сроках беременности может поддерживать жизнеспособность клеток трофобласта за счет антиапоптозного эффекта [4, 6].

Нами установлена достоверно сниженная секреция Ang-2 тканью плаценты на поздних сроках физиологической беременности по сравнению с ранним сроком беременности (табл. 1). Эти данные совпадают с данными литературы об экспрессии данного белка в ткани плаценты. Ang-2 на ранних сроках беременности участвует в ремоделировании спиральных артерий и установлении фето-плацентарного кровотока. При ремоделировании спиральных артерий матки на ранних сроках беременности наблюдается повышение экспрессии Ang-2 и снижение уровня Ang-1 [19]. При этом рецептор Tie-2 экспрессирован на клетках трофобласта, и определяет инвазивный фенотип трофобласта [19]. Обнаруженная нами повышенная секреция Ang-2 на ранних сроках беременности подтверждает его участие в контроле инвазии трофобласта в материнский эндометрий. По данным литературы, в ткани плаценты отмечена сильная экспрессия Ang-2 и Tie-2 в первом триместре беременности, во втором и третьем экспрессия Ang-2 не обнаружена, экспрессия Tie-2 снижается с течением беременности [13, 19]. Нами установлено, что секреция Ang-2 клетками плаценты происходит на протяжении всей беременности, хотя она и снижается к концу физиологической беременности. Следовательно роль Ang-2 не ограничивается участием в формировании

ткани плаценты на ранней стадии ее развития. На поздних сроках физиологической беременности Ang-2, вероятно, не оказывает большого влияния на развитие сосудистой сети плаценты, однако может участвовать в поддержании жизнеспособности клеток плаценты.

Гестоз характеризуется сниженным уровнем перфузии ткани плаценты, нарушением инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий, гипоксией развивающегося плода и нарушением процессов ангиогенеза [15]. Сравнительных исследований секреции ангиопоэтинов тканью плаценты при физиологической беременности и при гестозе не проводилось. Роль Ang-1 в развитии гестоза в настоящее время недостаточно изучена. Нами установлено, что гестоз сопровождается сниженной секрецией Ang-1 тканью плаценты по сравнению с физиологической беременностью (рис. 1). Поскольку Ang-1 способствует стабилизации капилляров и завершению формирования сосудистого русла, то сниженная секреция этого фактора клетками плаценты при гестозе может быть одной из причин, способствующих нарушению формирования ткани плаценты и недоразвитости сосудистой сети плаценты. Функция Ang-1 может заключаться, главным образом, в поддержании жизнеспособности эндотелиальных клеток сосудов ткани плаценты, как это показано для некоторых онкогенных процессов [20]. В таком случае при гестозе снижение секреции Ang-1 может способствовать усилению апоптоза эндотелиальных клеток. Сниженный уровень секреции Ang-1 тканью плаценты может быть механизмом нарушения инвазии трофобласта за счет снижения миграционной активности клеток, а также может способствовать усиленному апоптозу клеток трофобласта, наблюдаемому при гестозе.

При физиологической беременности и при гестозе мы не наблюдали достоверно значимых

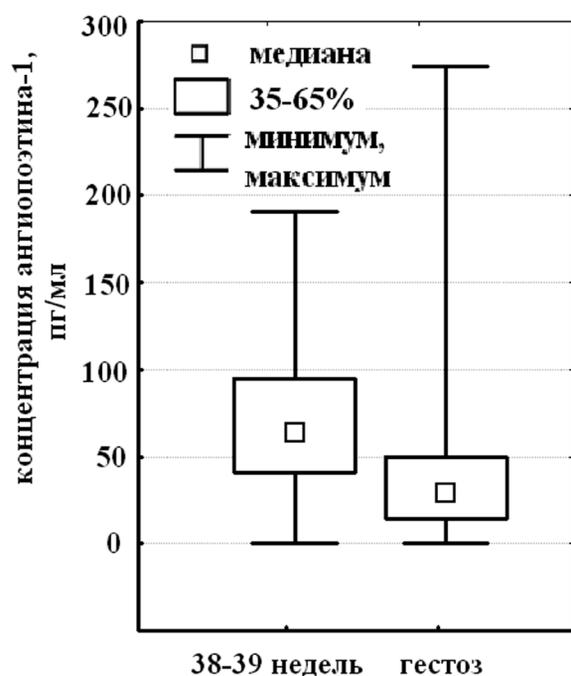


Рис. 1. Концентрация ангиопозтина-1 в кондиционированных средах, полученных при культивировании эксплантов плацент беременных с физиологическим течением беременности (38–39 недель) и беременных с гестозом на сроке 38–39 недель. График построен по результатам медианного теста

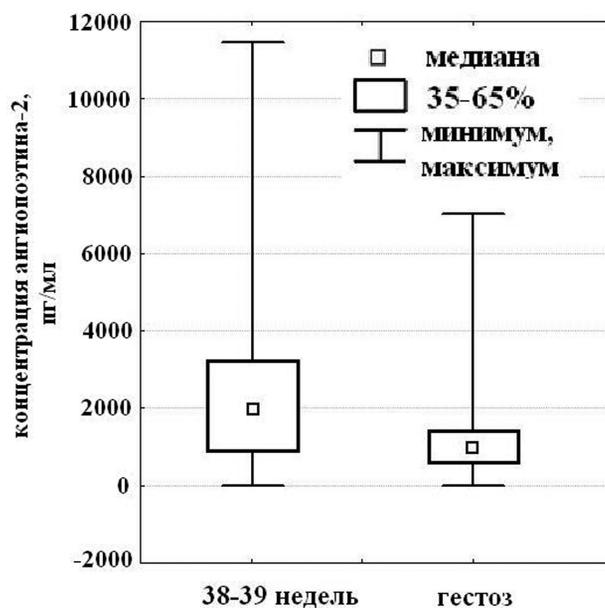


Рис. 2. Концентрация ангиопозтина-2 в кондиционированных средах, полученных при культивировании эксплантов плацент беременных с физиологическим течением беременности (38–39 недель) и беременных с гестозом на сроке 38–39 недель. График построен по результатам медианного теста

изменений в секреции Ang-2 тканью плаценты. Однако по результатам медианного теста была отмечена сниженная секреция Ang-2 тканью плаценты при гестозе по сравнению с физиологической беременностью (рис. 2, табл. 1). Это подтверждается данными, описанными в литературе, о снижении экспрессии мРНК Ang-2 в ткани плаценты при гестозе по сравнению с физиологической беременностью [18]. Эти данные доказывают снижение активности ангиогенных процессов в ткани плаценты при развитии гестоза и преждевременное переключение с разветвляющегося на неразветвляющийся ангиогенез, а также ослабление протективного действия ангиогенных факторов в отношении клеток эндотелия и трофобласта, которыми обладает Ang-2 [3, 5]. Действие Ang-2 неразрывно связано с эффектами VEGF. Эти факторы действуют совместно, участвуя в процессах ангиогенеза в ткани плаценты. Ранее нами было показано снижение экспрессии VEGF тканью плаценты [1], что также снижает проангиогенный потенциал Ang-2. Ангиопозтины оказывают действие через взаимодействие со специфическим рецептором Tie-2. Эффективность ангиогенных эффектов Ang-1 и Ang-2 определяется, в том числе, функциональной состоятельностью рецептора Tie-2. Поскольку Ang-2 поддерживает базовый

уровень фосфорилирования Tie-2 [3], то наблюдаемое при гестозе снижение уровня секреции Ang-2 может вести к снижению чувствительности сосудистого русла плаценты к действию Ang-1, играющего ведущую роль в формировании ткани плаценты в третьем триместре, вследствие снижения уровня фосфорилирования Tie-2.

Физиологическое развитие сосудистой сети плаценты происходит под действием большого числа ангиогенных факторов. Немаловажную роль в процессах инвазии трофобласта и ангиогенеза играют ангиопозтины. При этом их активность носит последовательный характер. Преобладание Ang-2 в первом триместре беременности обеспечивает инвазию трофобласта, способствуя ремоделированию спиральных артерий матери, стимулирует ангиогенез в ткани плаценты. По мере развития беременности ангиогенез переключается с разветвляющегося на неразветвляющийся. Поэтому роль Ang-2 в формировании ткани плаценты снижается. Преобладающей становится секреция Ang-1, который стимулирует завершение формирования сосудистого русла ткани плаценты и при совместном действии с VEGF способствует поддержанию жизнеспособности клеток. Вероятно, роль Ang-2 на поздних стадиях беременности сводится к поддержанию на базо-

вом уровне экспрессии рецептора Tie-2 [3], посредством которого Ang-1 оказывает воздействие на эндотелиальные клетки. Установленная нами сниженная при гестозе секреция Ang-1 и Ang-2 может вызывать как нарушение ангиогенеза ткани плаценты, так и способствовать усилению апоптоза клеток плаценты.

Таким образом, отмеченная нами усиленная на терминальных сроках физиологической беременности секреция Ang-1 и сниженная секреция Ang-2 подтверждает их роль в развитии плаценты. Отмеченная нами сниженная продукция Ang-1 и Ang-2 при гестозе коррелирует со снижением экспрессии РНК этих факторов в ткани плаценты [18] и с нарушением формирования ткани плаценты при данной патологии, что указывает на участие данных факторов в развитии гестоза.

Литература

1. Экспрессия VEGF и его рецептора VEGF-R3 эндотелиальными клетками плаценты в норме и при гестозе / Соколов Д. И. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2008. — Т. 145, №3. — С. 321–325.
2. Angiogenesis during primate placentation in health and disease / Wulff C. [et al.] // *Reproduction*. — 2003. — Vol. 126. — P. 569–577.
3. Angiopoietin 2 is a partial agonist/antagonist of Tie2 signaling in the endothelium. / Hai Tao Yuan [et al.] // *Molecular and cellular biology*. — 2009. — Vol. 29, №8. — P. 2011–2022.
4. Angiopoietin-1 activates both anti- and proapoptotic mitogen-activated protein kinases / Harfouche R. [et al.] // *The FASEB Journal*. — 2003. — Vol. 17, N 11. — P. 1523–1525.
5. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 activate trophoblast Tie-2 to promote growth and migration during placental development / Dunk C. [et al.] // *Am. J. of Pathology*. — 2000. — Vol. 156, N6. — P. 2185–2199.
6. Angiopoietin-1 inhibits endothelial cells apoptosis via the AKT/Survivin pathway / Papapetropoulos A. [et al.] // *The J. of biological chemistry*. — 2000. — Vol. 275, № 13. — P. 9102–9105.
7. Angiopoietin-1 is an antipermeability and anti-inflammatory agent in vitro and targets cell junctions / Gamble J. R. [et al.] // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87. — P. 603–607.
8. Angiopoietin-2 induces human glioma invasion through the activation of matrix metalloproteinase-2 / Bo Hu [et al.] // *PNAS*. — 2003. — Vol. 100, N 15. — P. 8904–8909.
9. Brindle N. P. J., Saharinen P., Alitalo K. Signaling and functions of angiopoietin-1 in vascular protection // *Circ. Res.* — 2006. — Vol. 98. — P. 1014–1023.
10. Chemotactic properties of angiopoietin-1 and -2, ligands for the endothelial-specific receptor tyrosine kinase Tie2 / Witzensbichler B. [et al.] // *The J. of biological chemistry*. — 1998. — Vol. 273, N29. — P. 18514–18521.
11. Distinct roles of the receptors tyrosine kinases Tie-1 and Tie-2 in blood vessel formation / Sato T. [et al.] // *Nature*. — 1995. — Vol. 376. — P. 70–74.
12. Functional significance of Tie2 signaling in the adult vasculature / Peters K. J. [et al.] // *Recent Prog. Horm. Res.* — 2004. — Vol. 59. — P. 51–71.
13. Hemochorial placentation in the primate: expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietins, and their receptors throughout pregnancy / Wulff C. [et al.] // *Biology Reproduction*. — 2002. — Vol. 66. — P. 802–812.
14. Human placental vascular development: vasculogenic and angiogenic (branching and nonbranching) transformation is regulated by vascular endothelial growth factor-A, angiopoietin-1, and angiopoietin-2 / Geva E. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N9. — P. 4213–4224.
15. Intervillous blood flow in normal and complicated late pregnancy measured by means of an intravenous ¹³³Xe method / Kaar K. [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1980. — Vol. 59. — P. 7–10.
16. In utero angiopoietin-2 gene delivery remodels placental blood vessel phenotype: a murine model for studying placental angiogenesis / Geva E. [et al.] // *Molecular Human Reproduction*. — 2005. — Vol. 11, N4. — P. 253–260.
17. The receptor tyrosine kinase TIE is required for integrity and survival of vascular endothelial cells / Puri M. [et al.] // *EMBO J.* — 1995. — Vol. 14. — P. 5884–5891.
18. The regulation and localization of Angiopoietin -1, -2 and their receptor Tie2 in normal and pathologic human placentae / Zhang E. G. [et al.] // *Molecular medicine*. — 2001. — Vol. 7. — P. 624–635.
19. Tie-2 and angiopoietin-2 expression at the fetal-maternal interface: a receptor ligand model for vascular remodeling / Goldman-Wohl D. S. [et al.] // *Molecular human reproduction*. — 2000. — Vol. 6, N1. — P. 81–87.
20. Shim W. S. N., Ivy A. W. Ho, Philips E. H. Wong. Angiopoietin: A TIE balance in tumor angiogenesis // *Mol. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 5. — P. 655–665.
21. VEGF, its receptors and the Tie receptors in recurrent miscarriage / Viorella P. [et al.] // *Molecular Human Reproduction*. — 2000. — Vol. 6, N3. — P. 276–282.

Статья представлена О. Н. Аржановой,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

ANGIOPOIETINS PLACENTAL SECRETION IN NORMAL PREGNANCIES AND THOSE COMPLICATED BY PREECLAMPSIA

Stepanova O. I., Lesnichiya M. V., Lvova T. U., Sokolov D. I., Selkov S. A.

■ **Summary:** Angiopoietins (Ang) determine placental vascular tree development. The goal was Ang-1 and Ang-2

placental secretion evaluation during normal pregnancy those complicated by preeclampsia. Normal pregnancy development is accompanied by Ang-1 placental secretion increase and Ang-2 placental secretion decrease. Altered placental vascular tree formation during preeclampsia is accompanied by decreased Ang-1 and Ang-2 placental cells secretion.

■ **Key words:** angiotensin; angiogenesis; placenta; preeclampsia.

■ Адреса авторов для переписки

Соколов Дмитрий Игоревич — с. н. с., д. б. н.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, лаборатория иммунологии.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: corbie@hotmail.ru.

Лесничья Марианна Валерьевна — аспирант.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, I дородовое отделение.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: coral@live.ru.

Сельков Сергей Алексеевич — зав. лаборатории иммунологии, д. м. н., профессор.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, лаборатория иммунологии.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: selkovsa@mail.ru.

Степанова Ольга Игоревна — научный сотрудник.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, лаборатория иммунологии.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: alzass@mail.ru.

Львова Татьяна Юрьевна — лаборант-исследователь.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, лаборатория иммунологии.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: lvov_spb@mail.ru.

Sokolov Dmitry Igorevich — Doctor of Biological Sciences, senior staff scientist.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, laboratory of immunology.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: corbie@hotmail.ru.

Lesnichiya Mariana Valerievna — post-graduate student.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, I pre-delivery department

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: coral@live.ru.

Selkov Sergey Alekseevich — Doctor of Medicine, professor, the chief of laboratory of immunology.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, Laboratory of immunology.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: selkovsa@mail.ru.

Stepanova Olga Igorevna — research assistant.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS Laboratory of immunology.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: alzass@mail.ru.

Lvova Tatyana Urevna — laboratory assistant.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS Laboratory of immunology.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: lvov_spb@mail.ru.