

# Клиническое значение определения уровня аутоантител у беременных с преэклампсией

А.А.Мальсагова<sup>1</sup>, А.М.Торчинов<sup>1</sup>, С.Г.Цахилова<sup>1</sup>, М.Е.Иолкина<sup>1</sup>, О.А.Якимович<sup>2</sup>, А.И.Пухаленко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Иммунохимическая лаборатория, Москва, Российская Федерация

**Цель.** Определение содержания спектра аутоантител у пациенток с преэклампсией с целью разработки метода ранней диагностики данного осложнения беременности.

**Пациенты и методы.** 62 пациентки с умеренной и тяжелой преэклампсией вошли в основную группу исследования, 90 здоровых женщин составили контрольную группу. В работе исследовался уровень 24 различных аутоантител, который определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа набором реагентов отечественного производства. Метод применяется для комплексной оценки состояния основных органов и систем тела человека (иммунной, сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, органов желудочно-кишечного тракта, эндокринной, нервной системы, а также органов малого таза).

**Результаты.** Было установлено значимое изменение активности 4 видов антител по сравнению с аналогичными результатами в контрольной группе. Было отмечено статистически значимое повышение активности Coll (антитела к коллагену), TrM (антитела к белку мембраны тромбоцитов), KiM (молекула повреждения почки) и LuM (мембранному антигену клеток эндотелия альвеол). Данные значения составили: Coll –  $6,58 \pm 9,53\%$ , TrM –  $7,31 \pm 10,10\%$ , KiM –  $6,13 \pm 7,25\%$  и LuM –  $11,13 \pm 15,55\%$ , тогда как в контрольной группе –  $2,74 \pm 7,92$ ,  $0,84 \pm 6,36$ ,  $0,63 \pm 5,0$ ,  $0,98 \pm 6,36\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Исследуемый нами метод прост и доступен для применения в клинической практике. Полученные результаты могут быть использованы для разработки метода ранней диагностики преэклампсии.

**Ключевые слова:** аутоантитела, иммуноферментный анализ, преэклампсия

**Для цитирования:** Мальсагова А.А., Торчинов А.М., Цахилова С.Г., Иолкина М.Е., Якимович О.А., Пухаленко А.И. Клиническое значение определения уровня аутоантител у беременных с преэклампсией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017;16(6): 81–84. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-81-84

## Clinical significance of determining autoantibody levels in pregnant women with preeclampsia

A.A.Mal'sagova<sup>1</sup>, A.M.Torchinov<sup>1</sup>, S.G.Tsakhilova<sup>1</sup>, M.E.Iolkina<sup>1</sup>, O.A.Yakimovich<sup>2</sup>, A.I.Pukhalenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Immunochemical Laboratory, Moscow, Russian Federation

**The objective.** Detection of specific autoantibody levels in patients with preeclampsia with the view of developing a method of early diagnosis of this pregnancy complication.

**Patients and methods.** 62 patients with moderate and severe preeclampsia were included in the basic group of study, 90 healthy women comprised the control group. The study examined the levels of 24 various autoantibodies, determined by the method of solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay with the use of a reagent kit by a Russian manufacturer.

The method was used for complex assessment of the state of the main organs and systems of the human body (immune, cardiovascular, respiratory, urinary, gastrointestinal, endocrine, nervous systems and the pelvic organs).

**Results.** We have found a significant change in the activity of 4 antibodies as compared with the similar results in the control group. A statistically significant increase of the activity of Coll (collagen antibodies), TrM (antibodies to platelet membrane protein), KiM (kidney injury molecule) and LuM (alveolar endothelial cell membrane antigen) has been noted. These values were: Coll –  $6.58 \pm 9.53\%$ , TrM –  $7.31 \pm 10.10\%$ , KiM –  $6.13 \pm 7.25\%$  and LuM –  $11.13 \pm 15.55\%$ , whereas in the control group –  $2.74 \pm 7.92$ ,  $0.84 \pm 6.36$ ,  $0.63 \pm 5.0$ ,  $0.98 \pm 6.36\%$ , respectively ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The method of study is easy-to-use and accessible in clinical practice. The results obtained can be used for development of a method of early diagnosis of preeclampsia.

**Key words:** autoantibodies, enzyme-linked immunosorbent assay, preeclampsia

**For citation:** Mal'sagova A.A., Torchinov A.M., Tsakhilova S.G., Iolkina M.E., Yakimovich O.A., Pukhalenko A.I. Clinical significance of determining autoantibody levels in pregnant women with preeclampsia. *Vopr. ginek. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2017;16(6): 81–84. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-81-84

### Для корреспонденции:

Мальсагова Ангелина Ахметовна, врач акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова

Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Телефон: (926) 826-1010

E-mail: angelina\_malsagova@mail.ru

Статья поступила 18.10.2017 г., принята к печати 22.12.2017 г.

### For correspondence:

Angelina A. Mal'sagova, MD, obstetrician-gynaecologist, PhD student at the chair of obstetrics and gynaecology, faculty of dentistry, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Address: 20/1, ul. Delegatskaya, Moscow, 127473, Russian Federation

Phone: (926) 826-1010

E-mail: angelina\_malsagova@mail.ru

The article was received 18.10.2017, accepted for publication 22.12.2017

**П**резеклампсия является тяжелым осложнением нормально протекающей беременности, которое может угрожать здоровью как матери, так и ребенка. Среди основных теорий патогенеза преэклампсии в настоящее время активно изучается иммунологическая. В рамках данной теории большую роль отводят дисбалансу регуляторных аутоантител как важному звену патогенеза. Патологические изменения в сывороточном содержании многих аутоантител встречаются у 94% женщин с преэклампсией [1]. Причем, тяжелая преэклампсия отличается наиболее выраженными сдвигами в содержании естественных аутоантител [2].

Целью данного исследования является определение содержания аспекта аутоантител у пациенток с преэклампсией с целью разработки метода ранней диагностики данного осложнения беременности.

В исследование вошли 62 пациентки, которые были госпитализированы в родильный дом №8 г. Москвы в период с 2014 по 2016 гг. Пациенткам был выставлен диагноз умеренной и тяжелой преэклампсии в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Министерством здравоохранения РФ 07 июня 2016 г. «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» [3].

Из 62 пациенток исследуемой группы 56 были первородящими, повторные роды предстояли 6 женщинам. При исследовании паритета следует отметить, что у 49 пациенток данная беременность была первой, у 9 – второй, у 2 – третьей, и у 2 пациенток – четвертой. При поступлении пациентки прошли полный общеклинический и гинекологический осмотр. Были исследованы уровень белка в моче и артериальное давление. Результаты представлены в табл. 1.

При поступлении у каждой пациентки исследовался уровень некоторых аутоантител с использованием иммунохимической панели.

Метод основан на изучении активности аутоантител в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ELISA – Enzyme-linked Immunosorbent assay). Созданная панель отечественного производства выявляет и оценивает выраженность поликлональной активации иммунной системы (иммуноактивации) или иммуносупрессии (иммунодефицита), исходя из сравнения уровней реакции эталонной сыворотки и исследуемой сыворотки. Иммунохимическая панель тестирует 24 различных антигена. Все результаты высчитываются автоматически в соответствии со средней индивидуальной иммунореактивностью. За норму принималось значение от +10 до –20% от индивидуальной средней иммунореактивности.

Полученные результаты активности аутоантител сравнивались с результатами аналогичного исследования контрольной группы, в которую вошли 90 здоровых женщин. Для оценки значимости различия средних значений уровня аутоантител у пациенток с преэклампсией и здоровых беременных использовался *t*-критерий Стьюдента. Пороговое значение *t*-критерия, при котором отвергалось предположение о равенстве средних величин в контрольной и исследуемой группе, составило 2,98, уровень значимости –  $p < 0,05$ .

Все пациентки были проинформированы в отношении участия в данном исследовании, от пациенток получено письменное согласие на обработку результатов их анализов.

Исследование проведено в соответствии с законодательством РФ, а также «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: написание и редактирование биомедицинских публикаций», утвержденными Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE.org).

Результаты, полученные на основании анализа сывороток методом иммуноферментного анализа на панели в исследуемой и контрольной группе, представлены в табл. 2. При сравнении средних значений было обнаружено статистически значимое отклонение уровня 4 аутоантител: Coll, TrM, KiM и LuM.

Средняя активность аутоантител к коллагену (Coll) у пациенток с преэклампсией значимо ниже, чем в контрольной группе, и составила  $-6,58 \pm 9,53$  и  $2,74 \pm 7,92$  соответственно ( $p < 0,05$ ). В то же время наблюдается значительный рост активности аутоантител к белку мембраны тромбоцитов (TrM) при развитии преэклампсии. Данный результат превышает аналогичный контрольной группы в 8,7 раза –  $7,31 \pm 10,10$  и  $0,84 \pm 6,36$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Также отмечается повышение активности молекулы, биомаркера повреждения почки (KiM-3). Среднее значение данного параметра в исследуемой группе составило  $6,13 \pm 7,25$ , тогда как в контрольной –  $0,63 \pm 5,0$  ( $p < 0,05$ ). Аналогичное повышение активности аутоантител было обнаружено к мем-

Таблица 1. Результаты основного обследования пациенток при поступлении

Показатель	Среднее значение	Минимальное	Максимальное	Медиана
САД, мм рт. ст.	147,7 ± 9,19	130	170	150
ДАД, мм рт. ст.	91,69 ± 6,3	75	110	90
Белок в моче, г/л	1,73 ± 0,35	1,02	3,1	1,88

Таблица 2. Результаты изменения активности 24 аутоантител аналитической панели в исследуемой и контрольной группах

Аутоантитела	Исследуемая группа (n = 62)		Контрольная группа (n = 90)		<i>p</i>
	среднее	ст. откл. (σ)	среднее	ст. откл. (σ)	
DNA	-0,63	13,91	1,39	5,88	1,02
b2-GP	5,90	13,33	0,68	5,76	2,74
Fc	2,58	7,09	0,29	6,03	1,65
Coll	-6,58	9,53	2,74	7,92	5,06*
CoM	2,69	12,49	1,42	6,12	0,68
bAR	-0,39	7,97	1,62	6,14	1,37
TrM	7,31	10,40	0,84	6,36	3,80*
ANCA	2,24	12,17	0,83	6,45	0,76
KiM	6,13	7,25	0,63	5,00	4,37*
LuM	11,13	15,55	0,98	6,36	4,63*
GaM	2,15	15,47	-1,55	6,15	1,71
Itm	1,37	11,46	-1,33	6,84	1,46
SCM	-1,18	18,65	-0,56	6,05	0,25
HeS	0,35	6,14	-0,65	7,21	0,67
HMT	-4,42	9,98	-1,48	6,90	1,69
Ins	-1,45	14,06	0,14	6,48	0,77
Ins-R	-1,37	9,80	0,56	5,72	1,23
TG	-2,60	10,20	1,05	6,65	2,12
TSH-R	-0,18	8,94	-0,15	5,58	0,02
Adr	-1,94	14,64	-3,15	8,10	0,53
Spr	3,16	12,16	-2,65	8,98	2,65
S100	-5,26	6,02	-1,15	7,65	2,62
GFAP	-4,40	11,16	-0,41	6,09	2,30
MBP	-2,95	7,83	-0,98	6,94	1,25

σ – стандартное отклонение; \* – достоверное различие,  $p < 0,05$ .

бранному антигену клеток эндотелия альвеол (LuM-02) у пациенток с преэклампсией –  $11,13 \pm 15,55$ . В контрольной группе данный результат составил  $0,98 \pm 6,36$  ( $p < 0,05$ ). При сравнении изменения активности прочих аутоантител, входящих в панель, статистических изменений при сравнении с результатами в контрольной группе выявлено не было. Следует отметить, что лишь значение LuM является «гиперреактивным», в то время как остальные результаты находятся в пределах нормальных значений реактивности.

Аутоантитела являются эндогенными стабильными молекулами, которые преимущественно относятся к иммуноглобулинам класса G и синтезируются CD5<sup>+</sup>-лимфоцитами [4–6]. В организме они выполняют регуляторную функцию поддержания гомеостаза. Таким образом, их синтез поддерживается в определенных границах. Нарушение баланса синтеза и дезактивации данных молекул может приводить к развитию некоторых заболеваний, таких как болезнь Грейвса, сахарный диабет 1 типа, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром и др. [4, 5, 7–10]. В настоящее время ведутся исследования о роли данных аутоантител в развитии преэклампсии. Уже выявлена патогенетическая роль аутоантител и иммунных комплексов в повреждении эндотелия сосудов и развитии выраженного противовоспалительного ответа на беременность при преэклампсии [11].

Иммунохимическая панель, разработанная отечественной иммунологической лабораторией и представленная в различных конфигурациях, в настоящее время широко используется в научных исследованиях, в том числе и в области акушерства и гинекологии. Больше всего интересны публикации касательно изменения активности аутоантител, регистрируемых данной панелью, у пациенток с преэклампсией.

Следует отметить, что представленные результаты носят противоречивый характер. Несмотря на использование тестовых панелей одной конфигурации у исследователей Шахбазовой и Слободина получены различные статистически значимые результаты [12, 13]. Шахбазова показала повышение активности B-2QP, S-100, ANCA у пациенток с преэклампсией, в то время как Слободина установила уменьшение активности таких антител, как HGC, KL, FC, TRM-03, ANCA.

Несколько исследователей отметили изменение активности аутоантител к двуспиральной ДНК (DNA). Причем, в двух публикациях описано повышение активности, тогда как в других, более поздних, наоборот, – значимое снижение [1, 14–16]. Вероятно, данные различия связаны с использованием тест-систем различной конфигурации. Это также наблюдается в схожести результатов при использовании одинаковых тест-систем. Так, Черепанова Н.А. с соавт. и Замалева Р.С. с соавт. при использовании панели отечественного производства получили статистически значимое повышение активности аутоантител к двуцепочечной ДНК, а также снижение активности белка MP-65 и аутоантител к нейрофиламентному белку-200 (NF-200) [2, 14]. Макаров О.В. с соавт. и Осипова Н.А. установили значимое снижение активности таких антител, как TrM (белок мембраны тромбоцитов), KiS (цитоплазматический белок клубочков почек) [15, 16]. В настоящем исследовании также показано отклонение активности TrM, однако в сторону гиперреактивности. Данные об

изменении активности других аутоантител (Coll, KiM и LuM) до настоящего времени опубликованы не были.

В настоящем исследовании показаны результаты изменения активности аутоантител у пациенток с преэклампсией. При использовании аналитической панели полученные результаты могут использоваться в дальнейшем для ранней диагностики данного осложнения беременности.

## Литература

1. Замалева РС, Мальцева НА, Черепанова НА, Букатина СВ, Нюхнин МА. Клиническое значение определения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза. Практическая медицина. 2009;2(34):68-71.
2. Черепанова НА. Клиническое значение уровней регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Казань, 2008.
3. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Коллектив авторов. М., 2016.
4. Полетаев АБ. О «трудных вопросах» аутоиммунитета. Или как концепция иммункулуса может стать основой профилактической медицины. Медицина XXI век. 2008;11(2):84-91.
5. Полетаев АБ, Будыкина ТС, Морозов СГ. Аутоантитела к инсулину, инсулин-зависимый сахарный диабет и диабетическая фетопатия. Сахарный диабет. 2000;4:23-8.
6. Notkins AL. New predictors of disease. Molecules called predictive autoantibodies appear in the blood years before people show symptoms of various disorders. Tests that detected these molecules could warn of the need to take preventive action. Sci Am. 2007;296(3):72-9.
7. Полетаев АБ. Иммунофизиология и иммунопатология. М.: МИА, 2008.
8. Смирнов ВВ, Петрайкина ЕЕ, Макушева ВГ, Полетаев АБ. Содержание естественных аутоантител различной специфичности у детей, больных сахарным диабетом. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2006;85(4):15-7.
9. Watters RA. Autoantibodies in Autoimmune Diseases. Medicine (Baltimore). 2002; 30(10):2-6.
10. Eggert M, Zettl UK, Neeck G. Autoantibodies in autoimmune diseases. Curr Pharm Des. 2010;16(14):1634-43.
11. Левченко ВГ, Зорина ВН, Баженова ЛГ, Зорина РМ, Зорин НА. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010;10(3):21-5.
12. Шахбазова НА. Клинико-иммунологические особенности течения беременности при гипертензивных состояниях, вызванных беременностью. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014;8(3):11-7.
13. Слободина АВ. Возможности прогнозирования тяжелой преэклампсии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Омск, 2015.
14. Черепанова НА, Замалева РС, Полетаев АБ. Клиническое значение определения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза. Казанский медицинский журнал. 2007;88(2):150-3.
15. Макаров ОВ, Богатырев ЮА, Осипова НА. Клиническое значение исследования содержания естественных аутоантител в сыворотке крови при эклампсии. 2012;4-1:22-6.
16. Осипова НА. Клиническое значение исследования уровня регуляторных аутоантител при преэклампсии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2014.

## References

1. Zamaleeva RS, Maltseva LI, Tcherepanova NA, Bukatina SV, Nyukhnin MA. Clinical value of definition of a level regulatory autoantibodies for an estimation of risk of development of gestosis. Practical medicine. 2009;2(34):68-71. (In Russian).

2. Cherepanova NA. Klinicheskoe znachenie urovnei regulatorynykh autoantitel dlya otsenki riska razvitiya gestoza. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Kazan', 2008. (In Russian).
3. Klinicheskie rekomendatsii (Protokol lecheniya). Gipertenzivnye rasstroistva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Kollektiv avtorov. Moscow, 2016. (In Russian).
4. Poletaev AB. O «trudnykh voprosakh» autoimmuniteta. Ili kak kontseptsiya immunkulosa mozhet stat' osnovoi profilakticheskoi meditsiny. Meditsina XXI vek. 2008;11(2):84-91. (In Russian).
5. Poletaev AB, Budykina TS, Morozov SG. Autoantitela k insulinu, insulinzavisimyi sakharnyyi diabet i diabeticheskaya fetopatiya. Diabetes Mellitus. 2000;4:23-8. (In Russian).
6. Notkins AL. New predictors of disease. Molecules called predictive autoantibodies appear in the blood years before people show symptoms of various disorders. Tests that detected these molecules could warn of the need to take preventive action. Sci Am. 2007;296(3):72-9.
7. Poletaev AB. Immunofiziologiya i immunopatologiya. Moscow: "MIA" Publ., 2008. (In Russian).
8. Smirnov VV, Petryaikina EE, Makusheva VG, Poletaev AB. Soderzhanie estestvennykh autoantitel razlichnoi spetsifichnosti u detei, bol'nykh sakharnym diabetom. Pediatria. Journal named after G.N.Speransky. 2006;85(4):15-7. (In Russian).
9. Watts RA. Autoantibodies in Autoimmune Diseases. Medicine (Baltimore). 2002;30(10):2-6.
10. Eggert M, Zettl UK, Neeck G. Autoantibodies in autoimmune diseases. Curr Pharm Des. 2010;16(14):1634-43.
11. Levchenko VG, Zorina VN, Bazhenova LG, Zorina RM, Zorin NA. The pathogenesis of preeclampsia in pregnant women: Some aspects. Russian Bulletin of Obstetrician/Gynecologist. 2010;10(3):21-5. (In Russian).
12. Shakhbazova NA. Clinical and immunological course of gestation during pregnancy induced hypertension. Obstetrics, Gynecology, and Reproduction. 2014; 8(3):11-7. (In Russian).
13. Slobodina AV. Vozmozhnosti prognozirovaniya tyazheloi preeklampsii. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Omsk, 2015. (In Russian).
14. Cherepanova NA, Zamaleeva RS, Poletaev AB. Clinical role of checking the level of regulatory autoantibodies for estimation of risk of gestosis. Kazan Medical Journal. 2007;88(2):150-3. (In Russian).
15. Makarov OV, Bogatyrev YuA, Osipova NA. Clinical significance of studying natural autoantibodies' content in blood serum at preeclampsia. Bulletin of Russian State Medical Universit. 2012;4:22-6. (In Russian).
16. Osipova NA. Klinicheskoe znachenie issledovaniya urovnya regulatorynykh autoantitel pri preeklampsii. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Moscow, 2014. (In Russian).

---

#### Информация о соавторах:

Торчинов Амирхан Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова  
Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1  
Телефон: (495) 780-7287

Цахилова Светлана Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова  
Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1  
Телефон: (495) 709-1783

Иолкина Мария Евгеньевна, врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова  
Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1  
Телефон: (495) 959-1422  
E-mail: mariyakravtsova@mail.ru

Якимович Ольга Алексеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Иммунохимической лаборатории  
Адрес: 105187, Москва, ул. Окружной проезд, 30а  
Телефон: (495) 780-7287  
E-mail: mits\_immunculus@mail.ru

Пухаленко Александр Игоревич, врач Иммунохимической лаборатории  
Адрес: 105187, Москва, ул. Окружной проезд, 30а  
Телефон: (495) 780-7287  
E-mail: mits\_immunculus@mail.ru

---

#### Information about co-authors:

Amirkhan M. Torchinov, MD, PhD, DSc, professor, head of the chair of obstetrics and gynaecology, faculty of dentistry, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Address: 20/1, ul. Delegatskaya, Moscow, 127473, Russian Federation  
Phone: (495) 780-7287

Svetlana G. Tsakhilova, MD, PhD, DSc, professor at the chair of obstetrics and gynaecology, faculty of dentistry, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Address: 20/1, ul. Delegatskaya, Moscow, 127473, Russian Federation  
Phone: (495) 709-1783

Maria E. Iolkina, MD, obstetrician-gynaecologist, assistant at the chair of obstetrics and gynaecology, faculty of dentistry, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Address: 20/1, ul. Delegatskaya, Moscow, 127473, Russian Federation  
Phone: (495) 959-1422  
E-mail: mariyakravtsova@mail.ru

Olga A. Yakimovich, PhD in biology, senior research fellow at the Immunochemical Laboratory  
Address: 30a, ul. Okruzhnoi proezd, Moscow, 105187, Russian Federation  
Phone: (495) 780-7287  
E-mail: mits\_immunculus@mail.ru

Aleksandr I. Pukhalenko, MD, physician at the Immunochemical Laboratory  
Address: 30a, ul. Okruzhnoi proezd, Moscow, 105187, Russian Federation  
Phone: (495) 780-7287  
E-mail: mits\_immunculus@mail.ru