

## ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ МАТЕРИНСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *HLA-G*, ВНУТРИМАТОЧНОЙ ИНФЕКЦИИ С РИСКОМ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У РЕБЕНКА

Гордеева Л.А.<sup>1</sup>, Воронина Е.Н.<sup>2</sup>, Гареева Ю.В.<sup>3</sup>, Поленок Е.Г.<sup>1</sup>,  
Мун С.А.<sup>1</sup>, Глушков А.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук» (Институт экологии человека СО РАН)», г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

<sup>3</sup> ООО «Медицинская Практика», г. Кемерово, Россия

**Резюме.** Изучали связь материнского полиморфизма гена *HLA-G*, внутриматочной инфекции с риском врожденных пороков развития у ребенка. Исследуемую группу (группа ВПР) составили 331 матерей с диагнозом у плода/новорожденного – ВПР. Из них на момент обследования 225 (68%) женщин были беременными (15-35 недель), а 106 (32%) – роженицы детей с ВПР. Диагноз ВПР плода устанавливался ультразвуковым исследованием (УЗИ) и подтверждался повторно в разные сроки пренатального периода. Постановка клинического диагноза у новорожденных осуществлялась неонатологами в соответствии с МКБ-10 (Q00-Q99). Критерием исключения были ВПР, ассоциированные с анеуплоидией и с сахарным диабетом у матери. Группу сравнения (контроль) составили 408 матерей без ВПР у плода/ребенка, из них 264 (65%) были беременными (15-36 нед.) и ранее имели 1-2 детей, 144 (35%) – роженицами доношенных и недоношенных I степени детей (родились в сроки 35-40 недель с массой тела больше 2000 г). Данные о внутриутробной инфекции у матери во время беременности были получены из медицинских карт обследуемых женщин. Учитывались результаты лабораторных тестов: микроскопического исследования (для выявления бактериального вагиноза и вульво-вагинального кандидоза); иммуноферментного анализа и полимеразно-цепной реакции (выявление генитального герпеса, цитомегаловируса, вируса папилломы человека (ВПЧ) типа 16/18; *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* и *Gardnerella vaginalis*; *Trichomonas vaginalis* и *Toxoplasma gondii*). Типирование однонуклеотидных замен (SNP) Thr31Ser (rs41551813) в экзоне 2, Leu110Ile (rs12722477) и 1597 delC (rs41557518) в экзоне 3 гена *HLA-G* проводили методом асимметричной ПЦР. Наше исследование показало, что возраст матери не оказывал значимого влияния на риск ВПР у плода/новорожденного. В то же время внутриматочная инфекция у матерей была значимым фактором риска ВПР у детей (OR = 1,57 (1,08-2,29); p = 0,002). Выявлена значимая ассоциация материнского аллеля 110 Ile (*HLA-G\*01:04*) с риском ВПР у пло-

### Адрес для переписки:

Гордеева Людмила Александровна  
ФГБУН «Федеральный исследовательский центр  
угля и углехимии Сибирского отделения Российской  
академии наук»  
650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, 10.  
Тел.: 8 (913) 322-78-99.  
E-mail: gorsib@rambler.ru, ihe@kemtrel.ru

### Address for correspondence:

Gordeeva Lyudmila A.  
Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry,  
Siberian Branch, Russian Academy of Sciences  
650065, Russian Federation, Kemerovo,  
Leningradsky ave., 10.  
Phone: 7 (913) 322-78-99.  
E-mail: gorsib@rambler.ru, ihe@kemtrel.ru

### Образец цитирования:

Л.А. Гордеева, Е.Н. Воронина, Ю.В. Гареева,  
Е.Г. Поленок, С.А. Мун, А.Н. Глушков «Изучение  
связи материнского полиморфизма гена *HLA-G*,  
внутриутробной инфекции с риском врожденных  
пороков развития у ребенка» // Российский  
иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 3. С. 381-386.  
doi: 10.46235/1028-7221-1041-SOR

© Гордеева Л.А. и соавт., 2021

### For citation:

L.A. Gordeeva, E.N. Voronina, Yu.V. Gareeva, E.G. Polenok,  
S.A. Mun, A.N. Glushkov "Study of relationships between  
maternal *HLA-G* gene polymorphism and intrauterine infection  
with risk of congenital malformations", Russian Journal of  
Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2021,  
Vol. 24, no. 3, pp. 381-386.  
doi: 10.46235/1028-7221-1041-SOR

DOI: 10.46235/1028-7221-1041-SOR

да/новорожденного (OR = 1,57 (1,08-2,29), p = 0,01). Полиморфные локусы rs41551813 и rs41557518 гена *HLA-G* у матери значимо не влияли на риск ВПП у ребенка. Полученные нами результаты демонстрируют, что внутриматочная инфекция и аллель 110Ile (*HLA-G\*01:04*) у матери могут выступать факторами риска ВПП у ребенка.

*Ключевые слова:* генетический полиморфизм, *HLA-G*, внутриматочная инфекция, врожденные пороки развития

## STUDY OF RELATIONSHIPS BETWEEN MATERNAL *HLA-G* GENE POLYMORPHISM AND INTRAUTERINE INFECTION WITH RISK OF CONGENITAL MALFORMATIONS

Gordeeva L.A.<sup>a</sup>, Voronina E.N.<sup>b</sup>, Gareeva Yu.V.<sup>c</sup>, Polenok E.G.<sup>a</sup>, Mun S.A.<sup>a</sup>, Glushkov A.N.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences (Institute of Human Ecology SB RAS), Kemerovo, Russian Federation

<sup>b</sup> Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>c</sup> LLC "Medical Practice", Kemerovo, Russian Federation

**Abstract.** This study aims for assessing relationships between maternal *HLA-G* gene polymorphisms (rs41551813, rs12722477, rs41557518) and intrauterine infection with the risk of congenital malformations (CM) in infants. We studied 331 women who had offspring with CMs, and 408 women with one or more healthy children. Influence of the intrauterine infection was analyzed on the basis of laboratory tests. Diagnostics of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis by microscopic examination were conducted. Viral infections (herpes simplex virus type 2, cytomegalovirus, human papilloma virus type 16/18) as well as *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*; *Trichomonas vaginalis* and *Toxoplasma gondii* were detected by enzyme-linked immunoassay or polymerase chain reaction (PCR) techniques. The data were obtained from the medical cards of the surveyed women. The gene polymorphisms were typed for Thr31Ser (rs41551813, *HLA-G\*01:03*) in exon 2, Leu110Ile (rs12722477, *HLA-G\*01:04*) and 1597 delC (rs41557518, *HLA-G\*01:05N*) in exon 3 *HLA-G* using real-time PCR followed by melting analysis. The study showed that maternal age was not a significant risk factor for CMs in the fetus/newborns. Meanwhile, the maternal intrauterine infections were shown to be a significant risk factor for CMs in their infants (OR = 1.57 (1.08-2.29); p = 0.002). It was found that the 110 Ile allele (*HLA-G \*01:04*) was a risk factor for CMs incidence in the fetus/newborns (OR = 1.57 (1.08-2.29), p = 0.01). No association was found between the maternal rs41551813 and rs41557518 *HLA-G* genetic polymorphisms and CMs in the infants. Hence, intrauterine infections and maternal 110 Ile allele (*HLA-G \*01:04*) may be suggested as risk factors for birth defects in the children. Our results will be useful in understanding the molecular mechanisms of immune disorders in feto-maternal interface.

*Keywords:* congenital malformation, intrauterine infection, genetic polymorphism, *HLA-G*

### Введение

Как известно, истинные причины развития врожденных пороков развития (ВПП) у плода до сих пор остаются невыясненными. Уникальность функций молекул Главного комплекса гистосовместимости человека класса G (*HLA-G*) во время

беременности заключается в обеспечении механизмов толерантности материнской иммунной системы к полуаллогенному плоду и его защиты от патогенов [3]. Биологические функции молекул *HLA-G*, связанные с особенностями продукции их изоформ, взаимодействия с клеточными рецепторами и модуляции иммунного ответа,

контролируются полиморфными локусами гена *HLA-G* [7]. Целью данного исследования стало изучение связи материнского полиморфизма гена *HLA-G*, внутриматочной инфекции с риском врожденных пороков развития у ребенка.

## Материалы и методы

### Выборки

Исследуемую группу (группа ВПР) составили 331 матм с диагнозом у плода/новорожденного – «ВПР». Из них на момент обследования 225 (68%)

женщин были беременными (15–35 недель), а 106 (32%) – роженицы детей с ВПР. Диагноз «ВПР плода» был установлен с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), подтверждаемый повторно в разные сроки пренатального периода. У 48 (14,7%) женщин беременность была прервана по медицинским показаниям. Постановка клинического диагноза у новорожденных осуществлялась неонатологами в соответствии с МКБ-10 (Q00-Q99). Структура аномалий развития у плода/ребенка представлена в таблице 1. Критерием

ТАБЛИЦА 1. СТРУКТУРА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ПЛОДА/НОВОРОЖДЕННОГО

TABLE 1. STRUCTURE OF CONGENITAL MALFORMATIONS IN FETUS/NEWBORN

№ No.	ВПР CM	n (%)	Аномалия Anomaly
1	Q20-Q28	75 (22,7)	<b>дефект межжелудочковой и/или предсердной перегородки, аномалии магистральных сосудов, тетрада Фалло</b> interventricular defect and/or atrial septum, tetralogy of Fallot, anomalies of the great vessels
2	<b>МВПР</b> Multiple malformations	63 (19,0)	<b>сочетание 2, 3 видов врожденных аномалий</b> a combination of 2, 3 types of congenital malformations
3	Q60-Q64	57 (17,2)	<b>врожденный гидронефроз, дисплазия почек (одно-/двухсторонняя), поликистоз почек</b> congenital hydronephrosis, renal dysplasia (one/two-sided), polycystic kidney disease
4	Q65-Q79	37 (11,2)	<b>полидактилия, укорочение трубчатых костей, отсутствие предплечья и кисти</b> polydactyly, shortening of tubular bones, absence of forearm and hand
5	Q38-Q45	15 (4,5)	<b>атрезия пищевода, гастрошизис и др. аномалии развития желудочно-кишечного тракта</b> esophageal atresia, gastroschisis, and other anomalies in the development of the gastrointestinal tract
6	Q00-Q07	58 (17,5)	<b>гидроцефалия, анэнцефалия, синдром Арнольда–Киари, spina bifida, экзенцефалия</b> hydrocephalus, anencephaly, Arnold-Chiari syndrome, spina bifida, exencephaly
7	Q35-Q37	13 (3,9)	<b>расщелина неба, расщелина верхней губы, расщелина губы и неба</b> cleft palate, cleft lip, cleft lip and palate
8	Q50-56	7 (2,1)	<b>кистозная аномалия развития яичника, гипоспадия</b> cystic ovarian malformation, hypospadias
9	прочие others	6 (1,8)	<b>синдром Робена (Q87.0); поликистоз легкого (Q33); поликистоз печени (Q44.6) и др.</b> Robin's syndrome (Q87.0); polycystic lung (Q33), polycystic liver (Q44.6) and etc.

исключения были ВПР, ассоциированные с анеуплоидией и с сахарным диабетом у матери.

Группу сравнения (контроль) составили 408 матерей без ВПР у плода/ребенка, из них 264 (65%) были беременными (15-36 нед.) и ранее имели 1-2 детей, 144 (35%) – роженицами доношенных и недоношенных I степени детей (родились в сроки 35-40 недель с массой тела больше 2000 г). Отсутствие ВПР у плода было подтверждено УЗИ, при рождении ребенка – неонатологами.

Влияние внутриматочной инфекции у матери во время беременности на формирование ВПР у ребенка анализировали на основании лабораторных тестов: микроскопического исследования (выявление бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза); иммуноферментного анализа и полимеразно-цепной реакции (выявление генитального герпеса, цитомегаловируса, вируса папилломы человека (ВПЧ) типа 16/18; *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* и *Gardnerella vaginalis*; *Trichomonas vaginalis* и *Toxoplasma gondii*). Данные были получены из медицинских карт обследуемых женщин.

Получено письменное информированное согласие на участие в исследовании от всех обследуемых нами женщин. Исследование проводилось с соблюдением условий добровольности и конфиденциальности и одобрено местным этическим комитетом (протокол № 35/1 от 24.05.2021).

#### Генотипирование

Образцы ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом, образцы ДНК хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Типирование однонуклеотидных замен (SNP) Thr31Ser (rs41551813) в экзоне 2, Leu110Ile (rs12722477) и 1597 delC (rs41557518) в экзоне 3 гена *HLA-G* проводили методом асимметричной ПЦР. Детальное описание используемых праймеров и зондов, а также сама постановка реакции амплификации приведена в работе [1]. Амплификацию проводили на термоциклере CFX96 (Bio Rad, США).

#### Статистическая обработка данных

В работе использовался пакет статистических программ Statistica for Windows v.8.0, (StatSoft, Inc.) и GenABEL, Genetics программного обеспечения R-project (www.r-project.org). Соответствие частот генотипов гена *HLA-G* равновесию Харди–Вайнберга (HWE), а также влияние инфекционного фактора во время беременности на

ВПР у ребенка оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. В этом случае и при использовании других критериев нулевую гипотезу отвергали при  $p \leq 0,05$ . При сравнении количественных признаков использовали U-критерий Манна–Уитни.

Силу ассоциации материнских вариантов гена *HLA-G* с ВПР у ребенка – отношение шансов (odds ratio, OR) и его доверительный интервал (CI: 95%) оценивали с помощью логистического регрессионного анализа (функция “glm” программы R). В качестве базовой модели исследовали аддитивную модель наследования признака.

## Результаты и обсуждение

Изучали влияние возраста, внутриматочной инфекции во время беременности и полиморфных локусов rs41551813, rs12722477 и rs41557518 гена *HLA-G* у матери на формирование ВПР у ребенка (табл. 2). Наше исследование показало, что возраст матери не оказывал значимого влияния на риск ВПР у плода/новорожденного. В то же время внутриматочная инфекция у матери была значимым фактором риска ВПР у ребенка (OR = 1,57 (1,08-2,29);  $p = 0,002$ ).

Анализ распределения частот генотипов SNP rs41551813, rs12722477 и rs41557518 гена *HLA-G* у матерей в группах ВПР и контроль показал их соответствие равновесию Харди–Вайнберга ( $p$  (HWE)  $> 0,05$ , табл. 2). Выявлена значимая ассоциация материнского аллеля 110 Ile (*HLA-G\*01:04*) с риском ВПР у плода/новорожденного (OR = 1,57 (1,08-2,29),  $p = 0,01$ ). Полиморфные локусы rs41551813 и rs41557518 гена *HLA-G* у матери значимо не влияли на риск ВПР у ребенка. Полученные нами результаты демонстрируют, что внутриматочная инфекция и аллель 110Ile (*HLA-G\*01:04*) у матери могут выступать факторами риска ВПР у ребенка.

Как известно, вирусы и внутриклеточные паразиты используют иммуносупрессивные свойства молекул *HLA-G* для своего уклонения от иммунного ответа хозяина [3]. По данным литературы аллель *HLA-G\*01:04* ассоциирован с чувствительностью людей к вирусам ВИЧ-1 [8], гепатита С [5], ВПЧ типа 16 и 18 [6]. Обнаружено, что у финских женщин он связан с риском вертикальной передачи папилломавирусной инфекции ребенку при рождении [4]. Возможно, что у женщин с аллелем *HLA-G\*01:04* неконтролируемые вирусные инфекции могут быть причиной воспаления в плаценте, дестабилизирующего иммунотолерантность в системе мать–плод [2], и способного запускать механизмы терратогенеза. Наше исследование было ограничено только рассмотрением вопроса влияния внутриматоч-

**ТАБЛИЦА 2. ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА, ВНУТРИМАТОЧНОЙ ИНФЕКЦИИ И ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНА HLA-G У МАТЕРИ НА РИСК ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У РЕБЕНКА**

TABLE 2. INFLUENCE OF AGE, INTRAUTERINE INFECTION AND POLYMORPHIC LOCI OF THE HLA-G GENE IN THE MOTHER ON THE RISK OF CONGENITAL MALFORMATIONS IN THE CHILD

Фактор Factor	Параметр Parameter	ВПП CM N (f)	Контроль Control N (f)	OR (CI: 95%); p-value
возраст age	m±SD min-max	26,1±5,1 16-42	26,8±5,2 16-45	0,08
внутриутробная инфекция intrauterine infection	Есть Нет	178 (54,6%) 148 (45,4%)	177 (43,4%) 231 (56,6%)	1,57 (1,17-2,10); 0,002
ген HLA-G* HLA-G gene*	Thr31Ser rs41551813 Thr/Thr Thr/Ser Ser/Ser MAF (Ser, *01:03) P(HWE)	315 (0,952) 16 (0,048) – 16 (0,024) 0,65	389 (0,953) 19 (0,047) – 19 (0,023) 0,63	0,91
	Leu110Ile rs12722477 Leu/Leu Leu/Ile Ile/Ile MAF (Ile, *01:04) P(HWE)	269 (0,813) 57 (0,172) 5 (0,015) 67 (0,101) 0,33	355 (0,870) 52 (0,127) 1 (0,003) 54 (0,066) 0,52	1,57 (1,08-2,29); 0,01
	1597 delC rs41557518 C/C C/delC delC/delC MAF (delC, *01:05N) P(HWE)	312 (0,939) 19 (0,061) – 19 (0,029) 0,59	395 (0,968) 13 (0,032) – 13 (0,016) 0,74	0,09

Примечание. n – количество наблюдений; f – частота встречаемости генотипа/аллеля; MAF – частота встречаемости минорного аллеля; \* – изучалась аддитивная модель наследования.

Note. n, number of observations; f, frequency of genotypes/alleles; MAF, minor allele frequency; \*, the additive inheritance model studied (minor allele vs common allele).

ной инфекции в целом без учета роли вирусов, патогенных бактерий и внутриклеточных паразитов в формировании аномалии развития у плода, поэтому требуется продолжить исследование. В заключение, обнаружена связь внутриматочной инфекции и материнского аллеля 110Ile (HLA-G\*01:04) с риском развития ВПП у плода/новорожденного.

## Заключение

Таким образом, обнаружена связь внутриматочной инфекции и материнского аллеля 110Ile (HLA-G\*01:04) с риском врожденных пороков развития у плода и новорожденного. Наши результаты могут быть полезны для понимания молекулярных механизмов формирования врожденных пороков развития у ребенка.

## Список литературы / References

1. Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Нерсесян С.Л., Оленникова Р.В., Филипенко М.Л., Глушков А.Н. Изучение связи полиморфизма гена HLA-G, внутриматочной инфекции и невынашивания беременности у женщин // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 2. С. 369-380. [Gordeeva L.A., Voronina E.N., Polenok E.G., Mun S.A., Nersesyan S.L., Olennikova R.V., Filipenko M.L., Glushkov A.N. Study of relationships between HLA-G gene polymorphism, intrauterine infection and recurrent miscarriage in women.

*Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 2, pp. 369-380. (In Russ.)  
doi: 10.15789/1563-0625-SOR-2155.

2. Crespo Á.C., van der Zwan A., Ramalho-Santos J., Strominger J.L., Tilburgs T. Cytotoxic potential of decidual NK cells and CD8+ T cells awakened by infections. *J. Reprod. Immunol.*, 2017, Vol. 119, pp. 85-90.

3. Ferreira L.M.R., Meissner T.B., Tilburgs T., Strominger J.L. HLA-G: at the interface of maternal-fetal tolerance. *Trends Immunol.*, 2017, Vol. 38, no. 4, pp. 272-286.

4. Louvanto K., Roger M., Faucher M.C., Syrjänen K., Grenman S., Syrjänen S. HLA-G and vertical mother-to-child transmission of human papillomavirus infection. *Hum. Immunol.*, 2018, Vol. 79, no. 6, pp. 471-476.

5. Martinetti M., Pacati I., Cuccia M., Badulli C., Pasi A., Salvaneschi L., Minola E., De Silvestri A., Iannone A.M., Maccabruni A. Hierarchy of baby-linked immunogenetic risk factors in the vertical transmission of hepatitis C virus. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2006, Vol. 19, no. 2, pp. 369-378.

6. Simões R.T., Gonçalves M.A., Castelli E.C., Júnior C.M., Bettini J.S., Discorde M.L., Duarte G., Quintana S.M., Simões A.L., Moreau P., Carosella E.D., Soares E.G., Donadi E.A. HLA-G polymorphisms in women with squamous intraepithelial lesions harboring human papillomavirus. *Mod. Pathol.*, 2009, Vol. 22, no. 8, pp. 1075-1082.

7. Singh M., Rajak J., Kadam S., Rajadhyaksha S.B. Alloimmunization and role of HLA in pregnancy. Available at: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.84211>.

8. Thibodeau V., Lajoie J., Labbe A.C., Zannou M.D., Fowke K.R., Alary M., Poudrier J., Roger M. High level of soluble HLA-G in the female genital tract of Beninese commercial sex workers is associated with HIV-1 infection. *PLoS One*, 2011, Vol. 6, pp. e25185. doi: 10.1371/journal.pone.0025185.

---

**Авторы:**

**Гордеева Л.А.** — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики ФГБУН «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук» (Институт экологии человека СО РАН), г. Кемерово, Россия

**Воронина Е.Н.** — к.б.н., научный сотрудник, группа молекулярной генетики ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

**Гареева Ю.В.** — врач-неонатолог клиники ООО «Медицинская Практика», г. Кемерово, Россия

**Поленок Е.Г.** — к.фарм.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук» (Институт экологии человека СО РАН), г. Кемерово, Россия

**Мун С.А.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики ФГБУН «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук» (Институт экологии человека СО РАН), г. Кемерово, Россия

**Глушков А.Н.** — д.м.н., заместитель директора ФГБУН «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук» (Институт экологии человека СО РАН), г. Кемерово, Россия

---

**Authors:**

**Gordeeva L.A.**, PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Immunogenetics, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences (Institute of Human Ecology SB RAS), Kemerovo, Russian Federation

**Voronina E.N.**, PhD (Biology), Research Associate, Molecular Genetics Group, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

**Gareeva Yu.V.**, Clinical Neonatologist, LLC “Medical Practice”, Kemerovo, Russian Federation

**Polenok E.G.**, PhD (Pharmacy), Leading Research Associate, Laboratory of Immunochemistry, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences (Institute of Human Ecology SB RAS), Kemerovo, Russian Federation

**Mun S.A.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunogenetics, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences (Institute of Human Ecology SB RAS), Kemerovo, Russian Federation

**Glushkov A.N.**, PhD, MD (Medicine), Deputy Director, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences (Institute of Human Ecology SB RAS), Kemerovo, Russian Federation

---

Поступила 01.07.2021  
Принята к печати 20.07.2021

---

Received 01.07.2021  
Accepted 20.07.2021