

О.В. Долгих, А.А. Мазунина, Н.А. Никоношина

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА БЕЛКА-ПЕРЕНОСЧИКА ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ 1B1 *OATP1B1* RS2306283 У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.04

УДК 616.441-008.63

Изучен полиморфизм гена белка-переносчика органических анионов 1B1 *OATP1B1* (rs2306283), ассоциированного с изменениями эндокринной регуляции, у детей с заболеваниями щитовидной железы, проживающих в условиях Крайнего Севера. Установлено, что эндокринный профиль детей с патологией щитовидной железы, проживающих в условиях йододефицита на Крайнем Севере, характеризуется дисбалансом гипофиз-тиреоидной системы по критерию повышения содержания ТТГ на фоне снижения содержания йода в моче, что свидетельствует о снижении функциональной активности щитовидной железы. Установленная повышенная частота С-аллеля гена *OATP1B1* (rs2306283) указывает на формирование патогенетических тенденций в транспорте гормонов щитовидной железы при наличии заболеваний щитовидной железы в условиях естественного дефицита йода. Определение полиморфного маркера генотипа гена *OATP1B1* (rs2306283), ассоциированного с избыточным уровнем ТТГ на фоне дефицита йода в биосредах, может быть использовано для профилактики, ранней диагностики и индивидуальной терапии заболеваний щитовидной железы у населения йододефицитных территорий.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, щитовидная железа, Крайний Север, йод.

The polymorphism of the organic anion transporter protein 1B1 *OATP1B1* rs2306283 gene associated with the changes of endocrine regulation in living in the Far North children with thyroid diseases was studied. The endocrine profile of children with established thyroid pathology living in conditions of iodine deficiency in the Far North is characterized by an imbalance of the pituitary-thyroid system according to the criterion of an increase in TSH content against the background of a decrease in iodine content in urine ($p < 0.05$), which indicates a decrease in the functional activity of the thyroid gland. The established increased C-allele frequency of the *OATP1B1* gene (rs2306283) indicates the formation of pathogenetic trends in the transport of thyroid hormones in the presence of thyroid diseases in conditions of natural iodine deficiency. Genotyping of the *OATP1B1* gene (rs2306283) polymorphic markers associated with excessive TSH levels against the background of iodine deficiency in biological media can be used for prevention, early diagnosis and personal therapy of thyroid diseases in the population of iodine-deficient territories.

Keywords: gene polymorphism, thyroid gland, Far North, iodine.

Введение. Повышенный уровень распространенности йододефицитных заболеваний, включая патологии щитовидной железы, является чрезвычайно актуальной и социально значимой проблемой для России, так как значительная часть территории страны находится в зоне дефицита йода. Территория Крайнего Севера России также является йододефицитным регионом вследствие вечной мерзлоты, особенностей водосбора в период таяния снегов, недостаточного проникновения на эти территории воздушных масс с океана, что в сумме приводит к абсолютному дефициту йода в биосфере [11].

Йод - жизненно важный микроэлемент, необходимый для нормального

роста и развития человека, является составной частью гормонов щитовидной железы – тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) [9]. Хронический дефицит йода приводит к развитию гипотиреоза, эндемического и узлового зоба, а также может обуславливать аномалии развития нейронов, развитие умственной и физической отсталости у детей вследствие неадекватной продукции гормонов щитовидной железы. На территориях в зоне дефицита йода наблюдается повышенный уровень заболеваемости по классу патологий щитовидной железы, включая эндемический зоб, гипотиреоз и другие болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью. Так, на территории Крайнего Севера частота патологии щитовидной железы среди детей препубертатного возраста составляет до 70% [12].

Полиморфные варианты генов ассоциируются с функциональными изменениями продуктов экспрессии и, как следствие, определяют уровень ферментативной активности соответствующих белков. Поэтому различные индивидуумы могут обладать повышенной устойчивостью либо избыточной чувствительностью к действию

повреждающих факторов окружающей среды в зависимости от конкретных особенностей их генома и функциональной активности конкретных ферментов [1]. Поддержание гомеостаза у детского населения промышленных центров в условиях йодного дефицита, оптимизация соотношения и гиперактивация тиреоидных гормонов обеспечиваются и контролируются гипофиз-тиреоидной системой [4]. Следовательно, полиморфизм генов-транспортеров тиреоидных гормонов, включая ген белка-переносчика органических анионов 1B1 (*OATP1B1*), приводит к изменению их функциональной активности, что создает повышенный риск развития патологии щитовидной железы у детей, проживающих в условиях дефицита йода на территории Крайнего Севера [6]. Актуальным и перспективным является изучение не только генетических предикторов, но и модифицированных условиями Крайнего Севера продуктов их экспрессии, участвующих в патогенезе и формировании заболеваний щитовидной железы у детей. Исследование проведено в рамках выполнения отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора 2021 г.

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь: **ДОЛГИХ Олег Владимирович** – д.м.н., зав. отделом, oleg@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0003-4860-3145, **МАЗУНИНА Алена Александровна** – м.н.с., alena-osa@bk.ru, ORCID: 0000-0002-3579-4125, **НИКОНОШИНА Наталья Алексеевна** – аспирант, м.н.с., nat08.11@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7271-9477.

Цель работы: изучение полиморфизма гена белка-переносчика органических анионов 1B1 *OATP1B1* (rs2306283), ассоциированного с изменениями эндокринной регуляции, у детей с заболеваниями щитовидной железы, проживающих в условиях Крайнего Севера.

Материалы и методы. Проведено клиничко-лабораторное обследование биологического материала (кровь, моча, буккальный эпителий) детей русской национальности в возрасте 3–10 лет, проживающих в г. Норильск и г. Дудинка Красноярского края в условиях йодного дефицита на территории Крайнего Севера. Группу наблюдения составили 52 ребенка с диагностированными заболеваниями щитовидной железы: E00 Синдром врожденной йодной недостаточности, E01 Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния; E01.2 Зоб (эндемический), связанный с йодной недостаточностью, неуточненный; E03.9 Гипотиреоз неуточненный. В группу сравнения вошли 54 ребенка без установленной патологии эндокринной системы.

Исследование выполнено в соответствии с нормами Хельсинкской

декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов» 1975 г. с дополнениями 1983 г., в гармонизации с Национальным стандартом РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP). Родители или иные законные представители несовершеннолетних подписали добровольное информированное согласие на проведение обследования детей.

Определение йода в моче проводилось с использованием унифицированной методики на спектрофотометре ПЭ-5400УФ («Экросхим», Россия). Определение уровня ТТГ проводилось методом ИФА («Хема-медика», Россия) на анализаторе Elx808 (BioTek, США).

Генотипирование по полиморфизму T388C гена белка-транспортера анионов *OATP1B1* (rs2306283) проводилось методом ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 (BioRad, США). Генетический материал выделен из буккального эпителия с применением набора реагентов для экстракции ДНК из клинического материала («Синтол», Россия). Генотип

человека определяли методом аллельной дискриминации в программе TaqMan.

Для статистической обработки результатов применялись методы параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (U-критерий Манна-Уитни) математической статистики с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Результаты представлены в виде среднего арифметического (M) и его стандартной ошибки (m) изученных показателей. Анализ ассоциаций вариантных генотипов с развитием патологии щитовидной железы проводили с использованием показателя отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (CI). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В результате биохимического анализа биологических сред детского населения Крайнего Севера показано, что у детей с патологиями щитовидной железы значимо снижено содержание йода в моче по отношению к аналогичным значениям группы сравнения и к референтному уровню ($p < 0,05$). При этом содержание йода в моче у

Таблица 1

Содержание йода в биосредах детского населения Крайнего Севера

Показатель	Референтный уровень	Группа наблюдения (n=52)	Группа сравнения (n=54)
Йод [моча], мкг/100 см ³	10,00-50,00	6,45±1,06 ^{*/**}	9,93±2,21

* Различия статистически значимы относительно референтного уровня ($p < 0,05$).

** Различия статистически значимы относительно группы сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 2

Содержание тиреотропного гормона в крови детского населения Крайнего Севера

Показатель	Референтный уровень	Группа наблюдения (n=52)	Группа сравнения (n=54)
ТТГ, мкМЕ/см ³	0,30-4,00	3,78±0,48*	3,13±0,36

* Различия статистически значимы относительно группы сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 3

Распределение частоты генотипов и аллелей гена *OATP1B1* у детского населения Крайнего Севера

Ген	Генотипы/Аллели	Группа наблюдения (n=52)	Группа сравнения (n=54)
<i>OATP1B1</i> (rs2306283)	ТТ	0,32	0,45
	ТС	0,38	0,40
	СС	0,30	0,15
	Т	0,51*	0,65
	С	0,49**	0,35

* OR=0,56 (CI: 0,32-0,98).

** OR=1,79 (CI: 1,03-3,09).

детей группы сравнения сопоставимо с нижней границей референтного уровня (табл. 1).

При изучении показателей эндокринной регуляции обследованных детей по критерию уровня гормонов щитовидной железы было обнаружено, что содержание тиреотропного гормона у детей группы наблюдения в 1,2 раза выше группы сравнения ($p < 0,05$). При этом показатели обеих групп находятся в пределах референтного уровня (табл. 2).

Уровень тиреотропного гормона в крови точно отражает функциональное состояние щитовидной железы. Повышение уровня ТТГ свидетельствует о снижении функциональной активности щитовидной железы, что негативно сказывается на росте и развитии детского организма [2]. Актуальной проблемой современной эндокринологии является установление адекватного референтного уровня ТТГ. По установленным нормам уровень ТТГ более 4-5 мЕд/л свидетельствует о патологии щитовидной железы, однако эксперты Национальной академии клинической биохимии США предлагают снизить верхний предел уровня ТТГ в крови с 4,0 до 2,0-2,5 мЕд/л [8], что позволит расширить группу риска данной патологии.

При анализе распределения частоты аллелей гена *OATP1B1* (rs2306283) у детей с заболеваниями щитовидной железы установлено, что частота вариантного аллеля С выше в 1,4 раза, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). В группе наблюдения 32% детей имеют гомозиготный генотип дикого типа Т/Т, 38% детей являются носителями гетерозиготного Т/С генотипа и 30% детей имели гомозиготный минорный генотип С/С. В группе сравнения 45% детей имеют генотип дикого типа Т/Т, 40% детей являются носителями гетерозиготного Т/С генотипа, 15% детей имеют вариантный гомозиготный С/С генотип (табл. 3).

Ген *OATP1B1* кодирует мембранный белок-переносчик органических анионов В1, регулирующих клеточный транспорт ряда эндогенных веществ и клинически важных лекарственных препаратов. [5]. В частности, белок *OATP1B1* осуществляет транспорт гормонов щитовидной железы [15]. В научной литературе описано более 50 несинонимичных SNP данного гена, формирующих при взаимодействии различные гаплотипы. Одними из наиболее изученных SNP гена являются с.521Т>С / Val174Ala (rs4149056), а также с.388А>G / Asn130Asp (rs2306283).

Данные полиморфные варианты гена *OATP1B1* находятся в неустойчивой связи друг с другом и сочетаются в различных гаплотипах. Результаты многочисленных исследований указывают на то, что гаплотип с.388G-521С является вариантом с пониженной функциональной активностью и ассоциируется со значительным увеличением концентрации продукта экспрессии – белка *OATP1B1* в плазме крови [13, 14].

Метаанализ изучения распределения частоты с.521Т>С полиморфизма гена *SLCO1B1* у 941 чел. из 52 популяций из Африки, Ближнего Востока, Азии, Европы, Океании и Америки выявил, что данный вариант широко распространен по всему миру. Однако распределение его частоты в различных популяциях неоднородно и варьируется от 1,9% у населения Субсахарской Африки до 24% в группе представителей коренных народов Америки [3]. В России частота ТТ генотипа гена *SLCO1B1* составляет 64,3%, Т/С – 31,0%, С/С – 4,7% [7].

Заключение. Таким образом, эндокринный профиль детей с установленной патологией щитовидной железы, проживающих в условиях йододефицита на Крайнем Севере, характеризуется дисбалансом системы щитовидной железы. Пониженное содержание йода в моче обследованных детей сочетается с избыточным содержанием ТТГ, что свидетельствует о снижении функциональной активности щитовидной железы. Установленная повышенная частота С-аллеля гена *OATP1B1* (rs2306283) указывает на формирование патогенетических тенденций в транспорте гормонов щитовидной железы при наличии заболеваний щитовидной железы в условиях естественного дефицита йода. Определение полиморфного маркера генотипа гена *OATP1B1* (rs2306283), ассоциированного с избыточным уровнем ТТГ на фоне дефицита йода в биосредах, может быть использовано для профилактики, ранней диагностики и индивидуальной терапии заболеваний щитовидной железы у населения йододефицитных территорий. В дальнейшем планируется анализ генетических предикторов и продуктов их экспрессии, участвующих в формировании и патогенезе заболеваний щитовидной железы у детей, проживающих на йододефицитных территориях Крайнего Севера, в том числе в сравнительном аспекте с населением других природно-географических зон.

Литература

1. Беляева Е.В. Полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы класса пи у подростков из этнической группы бурят, проживающих в Иркутской области / Е.В. Беляева, О.А. Ершова // Acta Biomedica Scientifica. – 2016. – Т.1, №5. – С.165-169.
2. Belyaeva EV, Yershova OA. Polymorphism of gene glutathion-s-transferase pi in teenagers from Buryat ethnic group living in the Irkutsk region. Acta Biomedica Scientifica. 2016;1(5):165-169. DOI:10.12737/23418
3. Демин Д.Б. Тиреоидный статус и физическое развитие детей, проживающих на различных географических широтах Европейского Севера / Д.Б. Демин, Л.В. Поскотникова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т. 87, №2. – С.144-146.
4. Demin DB, Poskotinova LV. Thyroid status and physical development at children living in different latitudes in European North. Pediatrics named after G.N. Speransky. 2009;87(2):144-146.
5. Кабакова А.В. Генетический полиморфизм и эффективность гипопиридемии терапии / А.В. Кабакова, А.С. Галаявич // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т.9, №3. – С.75-81.
6. Kabakova AV, Galyavich AS. Genetic polymorphism and efficiency of lipid-lowering therapy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016;9(3):75-81. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(3).75-81.
7. Взаимосвязь экологических факторов и йододефицита у детей промышленных центров Байкальского региона / А.Н. Карчевский, Н.И. Маторова, А.В. Прусакова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2004. – Т.2, №1. – С.148-152.
8. Interrelations of ecological factors and iodide deficiency in the children in industrial centers of Baikal region. Karchevsky AN, Matorova NI, Prussakovat AV, Efimova NV, Rychagova OA, Lisetskaya LG, Zhurba OM. Acta Biomedica Scientifica. 2004;2(1):148-152. (In Russ.).
9. Ген *SLCO1B1* в аспекте фармакогенетики / М.Ю. Котловский, А.А. Покровский, О.С. Котловская [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – №1. – С.5-15.
10. *SLCO1B1* gene in the aspect of pharmacogenetics. Kotlovskiy MYu, Pokrovskiy AA, Kotlovskaya OS, Osedko AV, Osedko OYA, Titova NM, Titov VN, Kotlovskiy YuV, Trifonova OYu, Dygai AM. Siberian medical review. 2015;1:5-15. (In Russ.).
11. Нюггед Б. Комбинированная терапия L-T4+L-T3 в лечении гипотиреоза / Б. Нюггед, Г. Перрильд // Thyroid International. 2013;2:1-16.
12. Nygaard B, Perrild H. Combination therapy L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. Thyroid International. 2013;2:1-16.
13. Влияние полиморфизма генов *HMGR* и *SLCO1B1* на развитие гиперхолестеринемии, как фактора риска ишемической болезни сердца, и лечение симвастатином / А.А. Покровский, А.В. Оседко, М.Ю. Котловский [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №6. – С.196.
14. Influence of *HMGR* and *SLCO1B1* genes polymorphism on development of hypercholesterolemia, a risk factor of coronary heart disease, and treatment with simvastatin. Pokrovskiy AA, Osedko AV, Kotlovskiy MYu, Osedko OYA, Iskra IP, Yakimenko AV, Kurdoyak EV, Yakimovich IYu, Aksyutina NV, Titova NM, Kotlovskiy YuV, Dygai AM. Modern problems of science and education. 2015;6:196.
15. Самсонова Л.Н. Нормативы уровня тиреотропного гормона в крови: современное со-

стояние проблемы / Л.Н. Самсонова, Э.П. Касаткина // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т.53, №6. – С.40-43.

Samsonova LN, Kasatkina EP. Standards of blood thyroid-stimulating levels: state-of-the-art. *Problems of Endocrinology*. 2007;53(6):40-43. DOI:10.14341/probl200753640-43.

9. Сапожникова И.Е. Йододефицитные заболевания: причины и следствия / И.Е. Сапожникова, Б.Ф. Немцов // Вятский медицинский вестник. – 2007. – №2-3. – С.27-32.

Sapozhnikova I.E, Nemtsov B.F. Iodine deficiency diseases: causes and effects. *Vyatka Medical Bulletin*. 2007;2-3:27-32.

10. Селина Е.В. Тиреоидный статус у детей с различной степенью увеличения щитовидной железы, проживающих в неблагополучном районе Забайкалья / Е.В. Селина, Г.И. Бишарова, Т.А. Чупрова // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2012. – Т.2, №84. – С.59-61.

Selina EV, Bisharova GI, Chuprova TA. Thyroid status in children with various degree of increase of thyroid gland who live in ecologically unfavorable area of Transbaikalia. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;2(84):59-61.

11. Селятицкая В.Г. Йододефицит и тиреоидная патология у пришлых жителей Мирнинского района Республики Саха (Якутия): итоги 15-летнего наблюдения / В.Г. Селятицкая // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2010. – Т.30, №3. – С.99-104.

Selyatitskaya VG. Iodine deficiency and thyroid pathology in non-aborigines of the Mirny region of Republic Sakha (Yakutiya): 15-year monitoring results. *The Siberian scientific medical journal*. 2010;30(3):99-104.

12. Туровина Е.Ф. Динамика зобной эндемии коренного и пришлого населения Крайнего Севера / Е.Ф. Туровина, Л.А. Суплотова, Н.А. Новаковская // *Сибирский меди-*

цинский журнал (Иркутск). – 2006. – Т.64, №6. – С.32-35.

Turovinina EF, Suplotova LA, Novakovskaya NA. Dynamics of endemic goiter children of natives and arrived the population Far North. *Siberian medical journal (Irkutsk)*. 2006;64(6):32-35.

13. Francis Lam Y.W. *SLCO1B1* [Электронный ресурс]. ScienceDirect/ <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/slco1b1> (Дата обращения 29.09.2021).

14. Gene [Электронный ресурс]. NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=OAT-P1B1%20%28rs2306283%29> (Дата обращения 29.09.2021).

15. *SLCO1B1* gene: [Электронный ресурс] // MedlinePlus Trusted Health Information for You. –URL: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/slco1b1/#resources>. (Дата обращения: 27.08.2021).

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.05

УДК 616.155.394.5:616.9

Л.К. Добродеева, С.Н. Балашова

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ФОНЕ НЕЙТРОПЕНИИ

Течение инфекции вирусной этиологии на фоне нейтропении сопровождается более значительными снижением процента активных фагоцитов и повышением концентрации циркулирующих иммунных комплексов. Это происходит на фоне низкого содержания пропердина, что является риском хронического течения болезни. Дефицит фагоцитарной активности нейтрофилов при нейтропении обусловлен недостаточностью основного фактора хемотаксиса C5a, являющегося продуктом ферментативного расщепления C5. Повышение содержания аутоантител, что характерно для вирусной патологии, говорит в пользу более значимого уровня цитолитической и секреторной функции нейтрофилов при нейтропении.

Ключевые слова: нейтропения, вирусная инфекция, фагоцитоз, циркулирующие иммунные комплексы, аутоантитела.

The course of infection of viral etiology against the background of neutropenia is accompanied by a more significant decrease in the percentage of active phagocytes and an increase in the concentration of circulating immune complexes, which occurs against the background of a low content of properdin, which is a risk of a chronic course of the disease. The deficiency of the phagocytic activity of neutrophils in neutropenia is due to the insufficiency of the main chemotaxis factor C5a, which is a product of the enzymatic cleavage of C5. An increase in the content of autoantibodies, which is characteristic of viral pathology, speaks in favor of a more significant level of cytolytic and secretory function of neutrophils in neutropenia.

Keywords: neutropenia, viral infection, phagocytosis, circulating immune complexes, autoantibodies.

Введение. Нейтропения не является обязательным гематологическим проявлением большинства болезней. При инфекционных болезнях, непосредственно не поражающих органы кроветворения, нейтропении не связаны с нарушением процессов созревания и дифференцировки нейтрофилов. При инфекциях нейтропения носит временный характер и в основном исчезает при выздоровлении. Но наличие нейтропении не оказывает положительного влияния на течение любого воспалительного процесса, в

том числе и вирусной этиологии. Вопросы нейтропении мало привлекают внимание исследователей, но от этого они не становятся малоактуальными. На Севере, где нейтропении довольно широко распространены и зависимы от климато-географических условий жизни, вопросы, связанные с ними, становятся очень злободневными. Нейтропения часто сочетается с дефицитом активных фагоцитов. В сочетании с дефицитом фагоцитарной защиты она создает серьезные дефекты естественной и приобретенной резистентности к различным неблагоприятно влияющим на человека факторам. Частота регистрации дефицита фагоцитарной защиты у практически здоровых детей в возрасте 1-1,5 года в среднем составляет 5,56±0,24%, у детей 10-12 лет уровень регистрации данного иммунодефицита увеличивается до 8,39±0,31%, и в возрасте 16-19

лет частота дефицита фагоцитарной активности нейтрофилов составляет уже 29,76±0,84% [6]. Исходя из данных В.А. Алмазова (1981), D.C. Dale (1995) и M.A. Lichtman (1995), частота регистрации так называемых «спонтанных» нейтропений довольно значительна [1, 14, 21]. Нейтропения регистрируется в первые часы после введения вакцин, при инфицировании респираторными вирусами, при некоторых бактериальных инфекциях [2, 5, 7, 10].

Цель исследования – установить особенности течения инфекции вирусной этиологии на фоне нейтропении.

Материалы и методы исследования. Проанализированы иммунологические результаты преаналитического и аналитического этапов обследования 628 чел. с вирусной инфекцией в возрасте 31-51 года, проживающих в г. Архангельск, обратившихся в Центр профессиональной диагностики «Био-

ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, Институт физиологии природных адаптаций, г. Архангельск: **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., гл.н.с., директор, dobrodeevalk@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5080-6502, **БАЛАШОВА Светлана Николаевна** – к.б.н., с.н.с., ifpa-svetlana@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4828-6485.