

**О. В. Сивочалова,  
Л. А. Дуева, Г. В. Голованева**

Научно-исследовательский институт  
медицины труда РАМН, Москва

## **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВЛИЯНИЯ ТЕХНОГЕННЫХ НАГРУЗОК ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ЗДОРОВЬЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**

■ Представлены результаты изучения влияния техногенных нагрузок окружающей среды на иммунную систему женщин в последнем триместре беременности, проживающих в экологически различных городских районах. Установлено, что вклад техногенных нагрузок проявляется в снижении концентрации в сыворотке крови иммуноглобулинов класса G (IgG), в повышении циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и иммуноглобулинов класса E (IgE). Существенным риском для здоровья беременных женщин являются сочетанные сдвиги гуморального иммунитета и поливалентной реакции антителообразования на техногенные химические загрязнители окружающей среды.

Выявлены высоко достоверные корреляционные связи нарушений иммунной системы у женщин в последнем триместре беременности с патологией новорожденных и в первый год жизни детей: перинатальными энцефалопатиями, врожденными пороками развития, железодефицитной анемией и частотой простудных заболеваний

На основании исследований предложен информативный методический комплекс для включения в мониторинг за состоянием здоровья женщины репродуктивного возраста с целью своевременного выявления риска развития патологии беременности и нарушения здоровья родившихся детей.

■ **Ключевые слова:** техногенные нагрузки, риск для репродуктивного здоровья, осложнения беременности, новорожденные, дети первого года жизни, мониторинг, гуморальный иммунитет, специфические маркеры воздействия, антигаптенные антитела, иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы

Изучение влияния техногенной нагрузки на репродуктивное здоровье женщин и здоровье их потомства в настоящее время приобретает особую значимость, так как именно беременные женщины, новорожденные и дети раннего возраста относятся к той части населения, здоровье которой в первую очередь и наиболее чувствительно реагирует на неблагоприятные изменения окружающей среды. В этой связи разработка иммунологических критериев для выявления влияния техногенных нагрузок окружающей среды на развитие патологии беременности, частоты нарушений здоровья детей имеет большое медико-социальное значение. Наличие этих критериев позволит разрабатывать целенаправленные профилактические мероприятия по охране здоровья наиболее уязвимой части населения.

В нашей стране проблема репродуктивной функции женского организма в современных экологических условиях, в том числе промышленного химического прессинга, до настоящего времени решалась преимущественно на основании производственных исследований, включая иммунологическое обследование работающих женщин. На примере ряда производств, характеризующихся преимущественным риском химического загрязнения рабочей зоны, показана связь патологии беременности с такими нарушениями иммунного статуса женщин, как супрессия клеточного звена иммунитета, дисбаланс основных классов иммуноглобулинов и интерферона [8], появление патологических иммунных комплексов [4]. Доказано иммуносупрессивное влияние профессиональных факторов на глубокую микрофлору кожи и концентрацию сывороточного иммуноглобулина A на фоне активации системы комплемента, а также развитие аутоиммунных процессов с повышением циркулирующих иммунных комплексов и средних молекул [9].

Внимание к состоянию иммунной системы женщин, работающих в различных производствах, связано с тем, что иммунная система рассматривается в настоящее время как одна из ведущих систем гомеостаза и как ключевой механизм нарушения здоровья человека в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды [7, 11]. С угрожающей экологической ситуацией во многих промышленных регионах страны педиатры связывают повышенную заболеваемость детского населения, безудержное нарастание аллергизации и появление новых болезней века — например, металлоаллергозов, сульфитной астмы и др. [1, 5, 17]. На основании проведенного нами ранее [3] клинко-иммунологического обследования детей с бронхиальной астмой, проживающих в промышленных регионах России, показана патогенетическая значимость сенсибилизации к химическим аллергенам, как антропогенным факторам, в формировании аллергических заболеваний уже в детском возрасте и разработаны иммунологические критерии их специфической диагностики.

Разработке мер профилактики развития вторичных иммунодефицитов и аллергических заболеваний при воздействии химических факторов окружающей среды посвящен ряд документов и публикаций отечественных и зарубежных авторов [12–16, 18].

## Цель работы

Цель данной работы — обоснование иммунологических показателей оценки влияния техногенных нагрузок (преимущественно в виде химического загрязнения окружающей среды) на иммунную систему беременных женщин как факторов риска для их репродуктивного здоровья и здоровья их детей для включения в систему мониторинга.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 106 беременных женщин в последнем триместре беременности, проживающих в двух районах Москвы: в промышленно загрязненном — 55 человек (группа А) и в условно чистом — 51 женщина (группа В). Материалы Госсанэпиднадзора свидетельствуют о существенном различии техногенной нагрузки на окружающую среду в этих районах города.

Оценку состояния здоровья беременных женщин, новорожденных и детей на протяжении первого года жизни осуществляли по данным индивидуальных и обменных карт, карт развития ребенка и путем интервьюирования матерей родившихся детей.

Иммунологическое обследование беременных женщин включало определение в сыворотке крови концентрации основных классов иммуноглобулинов (IgA, M, G) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), характеризующих антиинфекционную и аутоиммунную резистентность организма.

Риск аллергизации организма оценивали по уровню общего иммуноглобулина Е (IgE), выявляемого в тест-системе иммуноферментного анализа. В качестве специфических маркеров воздействия на бере-

менных в III триместре широко распространенных химических загрязнителей окружающей среды (гап-тенов) определяли титр антигаптенных антител к формальдегиду, никелю и свинцу в микроварианте реакции связывания комплемента (РСК). Результаты исследований анализировали в зависимости от степени антропогенной нагрузки и акушерского статуса обследованных женщин.

Для обработки результатов использовали методы анализа таблиц сопряженности  $2 \times 2$ ,  $K \times 2$ ,  $2 \times K$  и  $C \times R$ . Для проверки достоверности связи использовали такие статистические критерии, как точный критерий Фишера, показатели соответствия  $\chi^2$  и  $\chi^2$  с поправкой. Статистически значимыми считали результаты при  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ . С помощью корреляционного анализа (коэффициент корреляций Спирмена) выявляли связи нарушений здоровья рожденных детей в течение первого года жизни с выявленными изменениями показателей гуморального иммунитета у женщин в последнем триместре беременности.

## Результаты

На основании иммунологического обследования беременных женщин изменения гуморального иммунитета обнаружены у 73 из 106 человек, т. е. у 68,8 % лиц (табл. 1). Частота изменений показателей гуморального иммунитета у женщин, проживающих в разных экологических условиях, различалась незначительно: у  $74,5 \pm 5,8$  % и  $63,6 \pm 6,7$  % лиц в группах А и В соответственно. Однако у лиц группы А уровень общего IgE имел тенденцию к более значительному повышению:  $156 \pm 59$  нг/мл при  $111 \pm 31$  в группе В (верхняя граница нормальных значений 125 нг/мл).

Таблица 1

Показатели гуморального иммунитета у беременных женщин

Показатели гуморального иммунитета	N = 106	Группа А N = 55	Группа В N = 51
Всего лиц с измененными показателями: %	$68,9 \pm 6,2$	$63,6 \pm 6,7$	$74,5 \pm 5,8$
чел.	73	35	38
IgG (M ± m, г/л), доля лиц со снижением (%)	$9,54 \pm 0,35$ 31,1	$9,47 \pm 0,33$ 29,1	$9,62 \pm 0,59$ 33,3
IgM (M ± m, г/л), доля лиц с повышением (%)	$2,39 \pm 0,07$ 23,6	$2,42 \pm 0,10$ 29,1	$2,37 \pm 0,09$ 17,6
IgA (M ± m, г/л), доля лиц со снижением (%)	$2,08 \pm 0,09$ 8,5	$2,02 \pm 0,15$ 9,1	$2,13 \pm 0,14$ 7,8
Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) (M ± m, ЕД), доля лиц с повышением (%)	$9,34 \pm 0,63$ 27,3	$9,52 \pm 0,93$ 27,4	$9,15 \pm 0,58$ 27,3
Общие IgE (M ± m, нг/мл), доля лиц с повышением (%)	$140 \pm 38$ 29,2	$156 \pm 59$ 30,9	$111 \pm 31$ 27,4

Среди измененных показателей гуморального иммунитета превалировало снижение IgG (у 31 % женщин), причем у ряда обследованных имел место глубокий дефицит этого класса иммуноглобулинов: концентрация снижена почти в 2 раза по отношению к нижней границе нормы. Поскольку IgG являются основными для реализации антиинфекционного иммунитета, их снижение свидетельствует об ослаблении резистентности организма беременных женщин. В этой связи не исключен дефицит этого важного класса иммуноглобулинов также и у новорожденных, поскольку именно IgG являются антителами, которые передаются от матери плоду путем активного плацентарного транспорта [6, 10].

Изменения иммуноглобулинов при одновременном повышении циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) обнаружены у 27,3 % беременных женщин из загрязненного района проживания (группа А) и у 23,5 % лиц из условно чистого района (группа В). Всего повышение ЦИК отмечено у 29 % обследованных, причем у всех лиц — в сочетании с одновременным повышением общего Ig E. Поскольку синтез Ig E может возрастать у беременной при наличии аллергологического анамнеза [6, 10], особенно внимания требуют случаи повышения Ig E у женщин именно в последнем триместре беременности, так как повышается риск развития аллергических заболеваний у будущего ребенка.

Определение гуморальных антигаптенных антител к формальдегиду, никелю и свинцу выявило их повышенную продукцию у половины обследованных женщин ( $51,0 \pm 4,9$  %): в том числе у  $54,2 \pm 6,8$  % и  $47,1 \pm 7,1$  % лиц в группах А и В соответственно (табл. 2). При этом установлены статистически достоверные различия в сравниваемых группах по частоте поливалентных реакций ( $25,3 \pm 5,9$  % лиц в группе

А и  $12,1 \pm 4,6$  % в группе В,  $p < 0,05$ ), а также тенденция к более частому выявлению антигаптенных антител в высоких титрах в группе А ( $29,1 \pm 6,1$  % и  $20,44 \pm 5,6$  % соответственно).

Анализ результатов определения антигаптенных антител к каждому из загрязнителей показал наиболее отчетливые различия ( $p < 0,01$ ) по антителам к никелю: у 20,0 % и 4,0 % лиц в группах А и В, причем различия проявились, начиная с низкого титра РСК (с 1:20). В обеих группах выявлена высокая частота и в наиболее высоких титрах антител к формальдегиду (у 37,0 % обследованных), что связано с его широкой распространенностью в окружающей среде. Статистически значимые различия проявились также и по титру антител к свинцу ( $p < 0,05$ ) как техногенному загрязнителю окружающей среды (всего выявлены у 29,1 % и 20,0 % лиц).

Если формальдегид и никель, являясь сенсibilизаторами, представляют риск для аллергизации организма, то свинец, как тяжелый металл, может вносить существенный вклад в развитие вторичных иммунодефицитных состояний. В целом, продукция антигаптенных антител, даже как защитная реакция (в низких титрах), истощает иммунные резервы организма, поскольку требует переключения процессов антителообразования за счет снижения основных классов иммуноглобулинов. Именно с реакциями иммунной системы на промышленные химические загрязнители окружающей среды может быть связан выявленный дефицит IgG, крайне неблагоприятный как для организма беременных женщин, так и для детей первого года жизни в плане снижения антиинфекционной защиты. В дальнейшем исследовании это было подтверждено повышенными показателями заболеваемости детей первого года жизни.

Таблица 2

Частота выявления и титры антигаптенных антител к техногенным химическим загрязнителям окружающей среды

Показатели	Всего N = 106		Группа А N = 55		Группа В N = 51	
	%	чел.	%	чел.	%	чел.
Всего лиц с положительными РСК	$51,0 \pm 4,9$	54	$54,2 \pm 6,8$	30	$47,1 \pm 7,1$	24
Частота поливалентных реакций	$19,2 \pm 3,8$	20	$25,3 \pm 5,9^*$	14	$12,1 \pm 4,6$	6
Частота высоких титров РСК	$24,5 \pm 4,2$	26	$29,1 \pm 6,1$	16	$20,4 \pm 5,6$	10
Никель						
Log титра антител ( $M \pm m$ )	$1,14 \pm 0,12$		$1,48 \pm 0,18^{**}$		$1,14 \pm 0,12$	
Частота положительной РСК	$12,2 \pm 3,2$	13	$20,0 \pm 5,4^{**}$	11	$4,0 \pm 2,7$	2
Свинец						
Log титра антител ( $M \pm m$ )	$1,55 \pm 0,12$		$1,86 \pm 0,18^*$		$1,32 \pm 0,16$	
Частота положительной РСК	$24,5 \pm 8,6$	26	$29,1 \pm 7,3$	16	$20,0 \pm 5,6$	10
Формальдегид						
Log титра антител ( $M \pm m$ )	$2,37 \pm 0,12$		$2,39 \pm 0,18$		$2,49 \pm 0,19$	
Частота положительной РСК	$37,0 \pm 4,7$	39	$36,4 \pm 6,5$	20	$37,2 \pm 6,8$	19

\* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ .

Отчетливые различия в сравниваемых группах, связанные с техногенной нагрузкой района проживания беременных женщин, проявились по частоте сочетанных, то есть наиболее неблагоприятных изменений нескольких показателей гуморального иммунитета, включая реакции на промышленные химические загрязнители. Если в условно чистом районе (группа В) подобные изменения были обнаружены у  $31,4 \pm 6,5$  % женщин, то в промышленно загрязненном районе (группа А) они наблюдались почти у половины обследованных (у  $47,2 \pm 6,7$  %).

Состояние соматического здоровья женщин, осложнения беременности и соответствующие иммунологические сдвиги, выявленные в последнем триместре, оказали отрицательное влияние на состояние детей при рождении и формировании их здоровья в первый год жизни. Так, диагноз хронической внутриутробной гипоксии плода достоверно чаще был установлен новорожденным из экологически неблагополучного района —  $20,3 \pm 2,9$  на 100 детей против  $12,4 \pm 1,8$  из условно чистого района ( $p < 0,05$ ). При этом в промышленно загрязненном районе с низкой оценкой по шкале Апгар (6 баллов и ниже) родился каждый шестой ребенок ( $15,6 \pm 2,6$ ) при  $5,3 \pm 1,2$  в условно чистом районе ( $p < 0,05$ ). Соответственно, у новорожденных этой группы чаще наблюдались нарушения мозгового кровообращения гипоксического генеза, а последующий диагноз гипертензионно-гидроцефального синдрома выставлялся в три раза чаще, чем детям из условно чистого района.

Выявлена зависимость между развитием ряда заболеваний у новорожденных и детей первого года жизни и состоянием гуморального иммунитета женщин в последнем триместре беременности. Обращает на себя внимание достоверная связь ( $p < 0,05$ ) между снижением показателя IgG у беременных и наличием железодефицитной анемии у детей первого года жизни. Это согласуется с данными последних лет о взаимном влиянии системы иммунитета и клеток эритрона через их общего предшественника — стволовую клетку [2]. Поскольку дефицит железа у матери во время беременности является одним из основных факторов, способствующих нарушению депонирования железа у плода, обращает внимание то, что у матерей и детей, проживающих в промышленно загрязненном районе, частота железодефицитной анемии наблюдалась в два раза чаще, чем в условно чистом:  $88,5 \pm 2,3$  против  $36,9 \pm 2,7$  на 100 детей соответственно. Кроме того, прослеживалась корреляционная связь снижения IgG у женщин с экссудативно-катаральными диатезами и простудными заболеваниями у детей первого года жизни ( $p = 0,063$  и  $0,091$ ). Низкие уровни содержания IgG у матери обусловили высокие показате-

тели заболеваемости детей первого года жизни, что связано с ведущей ролью материнских иммуноглобулинов класса G в состоянии иммунитета новорожденных.

Установлена связь ( $p = 0,036$ ) перинатальных энцефалопатий гипоксического генеза с уровнем ЦИК матери в последнем триместре. По-видимому, это связано с повышенным образованием патологических иммунных комплексов при воздействии неблагоприятных условий окружающей среды, которые откладываясь в сосудах плаценты, приводят к нарушению ее структуры и функции, в частности, дыхательной, что приводит к внутриутробной гипоксии плода [4]. В нашем исследовании это подтверждено высокими показателями частоты перинатальной энцефалопатии, связанной с гипоксией плода.

Достоверная корреляционная связь ( $p < 0,01$ ) установлена между повышением ЦИК у женщин в последнем триместре беременности и заболеваниями опорно-двигательного аппарата у детей.

Нельзя не учитывать также, что все случаи повышения ЦИК в крови беременных женщин сочетались с одновременным повышением общего IgE, что усугубляет риск развития у детей первого года жизни весьма частых в настоящее время заболеваний с аллергическими механизмами патогенеза [1].

Впервые установлены взаимосвязи развития ряда заболеваний у новорожденных и детей первого года жизни с реакциями материнского организма на промышленные химические загрязнители окружающей среды, и в первую очередь с реакциями на никель. Так, при повышении титров антител к никелю у беременных наблюдался достоверный рост частоты простудных заболеваний детей первого года жизни ( $p < 0,01$ ) и частоты перинатальных энцефалопатий ( $p < 0,05$ ). Воздействие формальдегида, как «вездесущего» техногенного загрязнителя, на женщин во время беременности проявилось в высокой частоте простудных и грибковых заболеваний детей первого года жизни, а также повышенных показателях врожденных пороков развития ( $p = 0,083$  и  $0,089$ ). Свинец, являющийся экологическим фактором иммунодефицитов человека, проявил свое влияние через организм матери на частоту детских инфекций ( $p = 0,069$ ).

Таким образом, на основании результатов исследований обоснованы иммунологические показатели риска для репродуктивного здоровья женщин и здоровья их детей. К ним относятся:

- снижение в крови концентрации IgG;
- повышение ЦИК в комплексе с повышением общего IgE;
- наличие антигаптенных антител к техногенным загрязнителям окружающей среды.

Показано, что специфическими маркерами воздействия на организм факторов промышленной экологии являлись антигаптенные антитела к широко распространенным химическим загрязнителям окружающей среды — формальдегиду, никелю и свинцу. Отмечено превалирование специфических маркеров у женщин, проживающих в промышленно загрязненном районе Москвы, при достоверных различиях ( $p < 0,01$ ) в отношении никеля и его компаундов.

Наиболее серьезными нарушениями иммунного гомеостаза являются сочетанные сдвиги гуморального иммунитета и поливалентные реакции антителообразования на техногенные загрязнители. Нарушения иммунного статуса, конечно, не ограничиваются только показателями гуморального иммунитета. Но именно данный комплекс показателей является достаточно информативным и, что крайне важно, методически доступным для массовых иммунологических обследований женщин репродуктивного возраста, особенно в период беременности. Все это позволяет рекомендовать предложенные иммунологические показатели, наряду с другими, для включения в систему социально-гигиенического мониторинга, в Приказы Минздрава России, направленные на охрану материнства и детства (в частности, при пересмотре приказа № 430), а также методические документы профилактической направленности.

### Литература

1. Вельтищев Ю. В. Проблема экопатологии детского возраста — иммунологические аспекты//Педиатрия. — 1991. — № 12. — С. 74–80.
2. Владимирская Е. Б., Орловская И. А. Межклеточные взаимодействия в системе стволовых кроветворных клеток//2-й Съезд иммунологов России. — Сочи. — 1999. — С.1–4.
3. Дужева Л. А., Мизерницкий Ю. Л. Сенсibilизация к промышленным химическим аллергенам при бронхиальной астме у детей в условиях загрязнения окружающей среды//Медицина труда и пром. экология. — 1997. — № 2. — С. 41–44.
4. Зубжницкая Л. Б., Кошелева Н. Г. Экологически зависимые нарушения репродуктивной функции женщин и их биологическая индикация//Съезд Росс. Ассоциации специалистов перинатальной медицины. Суздаль. — 1995. — С. 151.
5. Мизерницкий Ю. Л. Клинико-патогенетическое значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей//Пульмонология. Резюме междунар. Конгресса Interasthma 98. — 1998. — Т. 11. — С. 116.
6. Новиков Д. К., Генералов И. И., Железняк Н. В., Окулич В. В. Медицинская иммунология. — Минск-Витебск. — 1998. — 247 с.
7. Петров Р. В., Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. и др. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях//Иммунология. — 1992. — № 6. — С. 51–62.
8. Рехвиашвили В. А. Иммунологические аспекты взаимоотношений матери и плода в условиях промышленной экологии//Материалы 11 съезда акушеров и гинекологов Грузии. — Тбилиси, 1985 — Т. 11. — С. 94–96.
9. Сивочалова О. В., Злобина Н. С., Малышева З. В. и др. Особенности течения беременности у женщин-тепличниц//Сб. Гигиена труда и профзаболевания. — РМИ, МЗ Латв. ССР. — 1987. — С. 257–261.
10. Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. М.: Медицина, 1996. — 384 с.
11. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Истамов Х. И. Экологическая иммунология. М.: ВНИРО. — 1995. — 219 с.
12. Allergic Hypersensitivities Induced by Chemicals. Recommendation for Prevention. Edited by Vos J.G., Younes M., Smith E.. — WHO: Geneva, Switzerland, 1996. — 348 p.
13. Dujeva L. A., Sivochalova O. V. Specific Immunological Markers of Nickel and Its Compounds as Indices of Human Health Disorders. In: Sixth Intern. Nickel Conference. Murmansk, Kola Peninsula, Russia, 2002. — P. 99.
14. Golovaneva G. V. Immunity Indices of Pregnant Women and Health Status of Newborns and Infants in the First Year of Life. In: Sixth Intern. Nickel Conference. Murmansk, Kola Peninsula, Russia, 2002. — P. 98.
15. International programme of chemical safety. Environmental health criteria. Scientific principals and methods for assessing allergic hypersensitization associated with exposure to chemicals. — WHO: Geneva, Switzerland. — 1997. — 382 p.
16. Kimber I. Chemical — Induced Hypersensitivity. — In: Exper. Immun. — Edit. Smidowicz R. J., Holsapple M. P. — Boca Raton, New York, London, Tokyo. — 1996. — P. 391–417.
17. Mizeritsky Yu. L., Dujeva L. A. Sensibilization to Industrial Chemical Allergens in Children with Bronchial Asthma. In XXII Int. Congress of Pediatrics, Amsterdam 9–14 aug. — 1998. — P. 506.
18. XIX-th Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Abstract Book. Lisbon, Portugal. 2000. — In: Europ. J. of Allergy and Clin. Immunol., Suppl. 63. — 2000. — Vol. 55.

ENVIRONMENTAL POLLUTION, IMMUNOLOGY RESEARCHES, HUMORAL IMMUNITY, IMMUNOLOGICAL INDICES OF RISK, PREGNANT WOMEN, NEW-BORN, CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF AGE

Sivochalova O. V., Dujeva L. A., Golovaneva G. V.

■ **The summary:** Pregnant women in last trimester of pregnancy living in 2 districts of Moscow were clinically examined. The immunology researches show that 69 % of all pregnant have the changes in humoral immunity: decrease of IgG, increase of IgM, CIC, and IgE.

It was also found that somatic health of women. pregnancy complications and corresponding immunological changes found in last trimester of pregnancy negatively influenced on health of new-born and formation of health during first year of age. So diagnosis of intrauterine fetus hypoxia. Low Apgar score (6 points and lower), brain circulation disorders of hypoxia genesis diagnosis of hypertensional syndrome was significantly more frequent between new-born of ecologically polluted district.

The study conducted permitted to substantiate the immunological indices of risk for reproductive health of women and health of their offspring. These are: a) decrease of IgG concentration in blood, b) increase of CIC along with rise of overall IgE, c) presence of antihapten antibodies to environmental pollutants. These indices are recommended for inclusion in social and hygienic monitoring, ordinances of Health Ministry in the sphere of maternity and childhood protection.

■ **Key words:** pregnant women, immunology researches, environmental