



Аликина И.Н., Долгих О.В.

Особенности цитокинового профиля при его модификации техногенными факторами в условиях эксперимента *in vitro* (на примере бенз(а)пирена и вакцинного антигена SARS-CoV-2)

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Россия

Введение. Иммунная система играет ключевую роль в формировании адапционных реакций и наиболее чувствительна к воздействию факторов окружающей среды [1]. Запуск иммунного ответа при воздействии вирусов и других факторов осуществляется Toll-подобными рецепторами, стимулирующими выработку провоспалительных цитокинов. Одновременное воздействие экзогенных химических веществ, загрязняющих воздух, модифицирует процесс адаптации [2, 3].

Материалы и методы. Эксперимент *in vitro* выполнен на образцах периферической крови. В исследовании использована смешанная популяция иммунокомпетентных клеток (64 пробы). В качестве действующих факторов рассматривалось влияние экзогенных факторов (бенз(а)пирен, SARS-CoV-2) и управляющих элементов (интерлейкин (IL)-1 β , кортизол). Все культуры лимфоцитов инкубировали в течение 72 ч, после чего определяли количественное содержание цитокинов в пробах методом ИФА.

Результаты. Экспериментально продемонстрировано угнетение цитокинов при внесении в культуру клеток вакцинного антигена SARS-CoV-2 в сочетании с кортизолом и иммуномодулятором (IL-6, IL-10), также отмечалось значительное снижение уровня ИФН- γ в образцах с добавлением IL-1 β . Бенз(а)пирен оказывал каталитическое действие на цитокинпродуцирующую функцию иммунокомпетентных клеток с увеличением продукции IL-6 и ИФН- γ относительно спонтанной продукции. Подавление цитокинов (IL-6, ИФН- γ , IL-10) наблюдалось в образцах, содержащих вакцинные антигены SARS-CoV-2, по сравнению со спонтанным уровнем, что позволяет предположить формирование возможных механизмов поствакцинальных осложнений.

Ограничения исследования. Ограничения при проведении исследований, связанные с применением выбранных методов, характеристиками объектов исследования, отсутствовали.

Заключение. В результате экспериментального моделирования в условиях *in vitro* установлен аддитивный эффект сочетанного действия бенз(а)пирена и SARS-CoV-2 (вакцинный антиген) на белковые молекулы и продукцию модуляторов воспаления, что актуально для задач формирования программ профилактики по предотвращению риска развития негативных эффектов химических и биологических факторов на здоровье.

Ключевые слова: бенз(а)пирен; цитокиновый профиль; вакцинный антиген; SARS-CoV-2; эксперимент *in vitro*

Соблюдение этических стандартов. Исследование проводилось в соответствии с нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов» и Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP).

Для цитирования: Аликина И.Н., Долгих О.В. Особенности цитокинового профиля при его модификации техногенными факторами в условиях эксперимента *in vitro* (на примере бенз(а)пирена и вакцинного антигена SARS-CoV-2). *Гигиена и санитария*. 2023; 102(5): 421–425. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-5-421-425> <https://elibrary.ru/icmpiz>

Для корреспонденции: Аликина Инга Николаевна, мл. науч. сотр. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь. E-mail: alikhina.in@mail.ru

Участие авторов: Аликина И.Н. – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; Долгих О.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 27.03.2023 / Принята к печати: 31.05.2023 / Опубликована: 20.06.2023

Inga N. Alikina, Oleg V. Dolgikh

Features of the cytokine profile under its modification with technogenic factors in conditions of experiment *in vitro* (on the example of benz(a)pyrene and SARS-CoV-2 vaccine antigen)

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of the Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Perm, 614045, Russian Federation

Introduction. The immune system plays the key role in the formation of adaptive responses and is the most sensitive to environmental exposures. An immune response under exposure to viruses or other factors is induced by toll-like receptors stimulating production of pro-inflammatory cytokines. Simultaneous exposure to exogenous chemical pollutants in ambient air modifies the adaptation process.

Materials and methods. An *in vitro* experiment was accomplished on samples of peripheral blood. The study focused on a mixed population of immune-competent cells ($n=64$ samples). Effects produced by exogenous factors (benz(a)pyrene, SARS-CoV-2) and managing elements (interleukin-1 β , cortisol) were considered in influencing factors. All the lymphocyte cultures were incubated for 72 hours; after that, the quantitative content of cytokines in the samples was determined by the ELISA tests.

Results. The inhibition of cytokines was experimentally demonstrated when the SARS-CoV-2 vaccine antigen was introduced into cell culture in combination with cortisol and an immunomodulator (IL-6, IL-10), and a significant decrease in the level of INF-gamma in samples with the addition of IL-1 β was also noted.

Benz(a)pyrene exerted a catalytic effect on the cytokine-producing function of immunocompetent cells with an increase in the production of IL-6 and IFN-gamma relative to spontaneous production. Suppression of cytokines (IL-6, IFN-gamma, and IL-10) was observed in samples containing vaccine antigens SARS-CoV-2, compared with the spontaneous level, which suggests the formation of possible mechanisms of post-vaccination complications.

Limitations. The study has no limitations associated with the use of the selected methods or characteristics of the research objects.

Conclusions. Experimental modelling *in vitro* made it possible to estimate the additive effects of the mixed action of benz(a)pyrene and SARS-CoV-2 (vaccine antigen) on protein molecules and hyperproduction of inflammatory modulators was evaluated. The study aimed to facilitate investigation of the examined mechanism and development of relevant programs for preventing risks of negative effects produced on health by chemical and biological factors.

Keywords: benz(a)pyrene; cytokine profile; vaccine antigen; SARS-CoV-2; experiment *in vitro*

Compliance with ethical standards. The study was accomplished in accordance with the WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects and the National Standard of the Russian Federation GOST-R 52379-2005 Good Clinical Practice (ICH E6 GCP).

For citation: Alikina I.N., Dolgikh O.V. Features of the cytokine profile under conditions of its modification by technogenic factors in experiment *in vitro* (using the example of benz(a)pyrene and SARS-CoV-2 vaccine antigen). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(5): 421–425. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-5-421-425> <https://elibrary.ru/icmpiz> (In Russ.)

For correspondence: Inga N. Alikina, MD, junior researcher of the Department of Immunobiological Diagnostics, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: alikhina.in@mail.ru

Information about the authors:

Alikina I.N., <https://orcid.org/0000-0002-2057-9828>

Dolgikh O.V., <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>

Contributions: Alikina I.N. – data collection and analysis, writing and editing the text; Dolgikh O.V. – the study concept and design, writing, editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: March 27, 2023 / Accepted: May 31, 2023 / Published: June 20, 2023

Введение

Одной из серьёзных проблем нашего времени является загрязнение окружающей среды вредными веществами, связанное с транспортом, промышленностью и теплоэнергетикой. Бенз(а)пирен относится к классу полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), принадлежит к веществам первого класса опасности, способен вызывать генные мутации и канцерогенез [4]. Согласно СанПиН 1.2.3685–21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания»*, предельно допустимая среднесуточная концентрация (ПДК_{сс}) бенз(а)пирена в воздухе населённых мест составляет 0,001 мкг/м³. Бенз(а)пирен химически сравнительно стабилен, известно множество вариантов его миграции из одних объектов в другие. Он накапливается в воздухе и почве, из-за чего встречается практически повсеместно, попадая в конечном итоге в организм [4, 5].

Вирусные инфекции у детей часто встречаются в повседневной практике педиатров, а в последнее время сформировалась новая угроза – SARS-CoV-2. В противостоянии атаке вирусов организм человека задействует целый комплекс неспецифических факторов резистентности и адаптивного иммунитета. Это обеспечивает формирование на молекулярно-клеточном уровне противовирусного иммунитета, адекватного активности инфекционного процесса [6, 7]. В иммунных механизмах важные регуляторные функции выполняют цитокины, которые продуцируются клетками иммунной системы (кластерами клеточной дифференцировки) и в качестве медиаторов обеспечивают межклеточную кооперацию, позитивную и негативную иммунорегуляцию [8–10]. В настоящее время к перечню уже изученных цитокинов прибавилось множество вновь открытых, выделены целые семейства этих молекул, объединённых сходством структуры или функций [11, 12]. Однако в клинической практике обычно используется определение ограниченного набора цитокинов, уже зарекомендовавших себя как важные показатели иммунного статуса больного,

отражающие интенсивность локального или системного ответа на инфекцию [12, 13]. Среди них выделяют цитокины врождённого иммунитета (IL-1 β , TNF- α , IFN- α , IL-8, IL-6, рецепторный антагонист IL-1 (IL-1ra), IL-10), секретруемые преимущественно вспомогательными клетками, и цитокины адаптивного иммунного ответа (IL-2, IFN- γ , IL-4), главными клетками-продуцентами которых являются Т-хелперы 1-го и 2-го типов (Th1 и Th2) [11, 12]. В последние годы формируется представление о первостепенной роли системы цитокинов врождённого и приобретённого иммунитета в защите организма от инфекций, но в контексте современных угроз и вызовов (SARS-CoV-2) избыточная их экспрессия может привести к тяжёлым последствиям (цитокиновый шторм) [9, 13].

Таким образом, изучение механизма сочетанного влияния на организм техногенных химических и биологических факторов и маркёров их эффекта является актуальным для формирования программ профилактики по предотвращению риска негативного воздействия химических и биологических факторов на здоровье.

Цель исследования – экспериментальная оценка сочетанного эффекта химических и биологических факторов на кластеры клеточной дифференцировки *in vitro* (на примере бенз(а)пирена и вакцинного антигена SARS-CoV-2).

Материалы и методы

Проведено экспериментальное изучение механизма развития нарушений иммунной регуляции *in vitro* в условиях симуляции сочетанной экзогенной химической (бенз(а)пирен) и вирусной (вакцинный антиген SARS-CoV-2) нагрузки. Вакцина SARS (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) получена биотехнологическим путём, при котором не используется патогенный для человека вирус SARS-CoV-2. Препарат состоит из двух компонентов (I и II), нами использован компонент I, в состав которого входит рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26-го серотипа, несущий ген белка S-вируса SARS-CoV-2.

В ходе эксперимента подготовлены клетки периферической крови (64 пробы). Использовали смешанную культуру иммунокомпетентных клеток (Т-хелперы, В-клетки, НК-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты), выделенную на градиенте плотности фикокол-верографин. Объём полученных лимфоцитов от каждого пациента разделяли на 16

* Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 г. № 2 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 1.2.3685–21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» (вместе с СанПиН 1.2.3685–21 «Санитарные правила и нормы...»). Зарегистрировано в Минюсте России 29.01.2021 г. № 62296.

Результаты модификации цитокинового профиля в эксперименте *in vitro*Results of modification of the cytokine profile in an *in vitro* experiment

Цитокин Cytokine	Модификаторы Modifiers	Спонтанная продукция Spontaneous production	SARS-CoV-2 (Вектор: аденовирус 26-го типа (1,0 ± 0,5) · 10 ¹¹ частиц)) SARS-CoV-2 (Vector: adenovirus type 26 (1.0 ± 0.5) · 10 ¹¹ particles))	Критерий Манна – Уитни, $p < 0.05$ Mann – Whitney test, $p < 0.05$ $U_{кр.} = 6$		
				$U_{эмп.1}$	$U_{эмп.2}$	$U_{эмп.3}$
				IL-8	Контроль / Control	60.51 ± 15.423
	IL-1β, 100 пг/мл (IL-1β, 100 pg/ml)	74.26 ± 1.78	58.95 ± 7.201	26.0	26.0	26.0
	Кортизол, 600 нмоль/л (Cortisol, 600 nmol/l)	69.21 ± 2.673	40.11 ± 3.988	26.0	26.0	26.0
	Бенз(а)пирен, 7 мкг/л (Benz(a)pyrene, 7 μg/l)	38.8 ± 3.897	142.25 ± 89.251	26.0	26.0	26.0
	Иммуномодулятор, мг/мл (Immunomodulator, mg/ml)	49.40 ± 3.935	141.12 ± 98.706	26.0	1.5	26.0
IL-6	Контроль / Control	2.08 ± 0.225	1.87 ± 0.424	–	–	4.5
	IL-1β, 100 пг/мл (IL-1β, 100 pg/ml)	1.35 ± 0.245	1.56 ± 0.393	2.2	4.5	7.0
	Кортизол, 600 нмоль/л (Cortisol, 600 nmol/l)	1.19 ± 0.05	1.04 ± 0.305	0	26.0	4.5
	Бенз(а)пирен, 7 мкг/л (Benz(a)pyrene, 7 μg/l)	1.09 ± 0.098	2.02 ± 0.212	0	5.5	0
	Иммуномодулятор, мг/мл (Immunomodulator, mg/ml)	2.28 ± 0.557	1.25 ± 0.118	26	3.0	3.5
ИФН-γ IFN-γ	Контроль / Control	5.62 ± 1.667	3.86 ± 0.798	–	–	5.5
	IL-1β, 100 пг/мл (IL-1β, 100 pg/ml)	5.62 ± 0.556	3.77 ± 0.708	8.0	7.5	2.0
	Кортизол, 600 нмоль/л (Cortisol, 600 nmol/l)	4.30 ± 1.028	2.46 ± 0.798	6.0	26.0	26.0
	Бенз(а)пирен, 7 мкг/л (Benz(a)pyrene, 7 μg/l)	3.69 ± 1.393	7.10 ± 3.541	26.0	6.0	5.0
	Иммуномодулятор, мг/мл (Immunomodulator, mg/ml)	4.3 ± 0.876	4.74 ± 2.240	26.0	7.5	6.5
IL-10	Контроль / Control	10.05 ± 3.303	7.62 ± 3.029	–	–	5.5
	IL-1β, 100 пг/мл (IL-1β, 100 pg/ml)	10.31 ± 1.43	10.0 ± 1.182	6.0	26.0	6.5
	Кортизол, 600 нмоль/л (Cortisol, 600 nmol/l)	9.30 ± 2.433	6.52 ± 3.156	6.0	7.5	5.5
	Бенз(а)пирен, 7 мкг/л (Benz(a)pyrene, 7 μg/l)	7.49 ± 2.875	7.62 ± 3.156	26.0	26.0	26.0
	Иммуномодулятор, мг/мл (Immunomodulator, mg/ml)	7.78 ± 2.62	7.61 ± 2.29	26.0	5.0	5.0
IL-1β	Контроль / Control	11.43 ± 2.79	10.54 ± 2.945	–	–	7.0
	IL-1β, 100 пг/мл (IL-1β, 100 pg/ml)	37.35 ± 11.253	39.10 ± 1.84	0	26.0	26.0
	Кортизол, 600 нмоль/л (Cortisol, 600 nmol/l)	12.5 ± 1.129	5.8 ± 1.504	8.0	26.0	26.0
	Бенз(а)пирен, 7 мкг/л (Benz(a)pyrene, 7 μg/l)	7.61 ± 2.228	16.3 ± 2.794	4.0	26.0	26.0
	Иммуномодулятор, мг/мл (Immunomodulator, mg/ml)	10.02 ± 2.109	9.48 ± 2.632	4.0	26.0	26.0

Примечание. Эмпирическое значение критерия: $U_{эмп.1}$ – относительно контроля спонтанной продукции; $U_{эмп.2}$ – относительно контроля SARS-CoV-2; $U_{эмп.3}$ – эмпирическое значение критерия межгрупповых различий относительно спонтанной продукции.

Note: $U_{эмп.1}$ – the empirical value of the criterion regarding the control of spontaneous production; $U_{эмп.2}$ – the empirical value of the criterion regarding the control of SARS-CoV-2; $U_{эмп.3}$ – empirical significance of the criterion of intergroup differences in relation to spontaneous production.

одинаковых проб, которые подвергали воздействию факторов в соответствии с планом эксперимента, и один образец – для измерения показателей до воздействия факторов, содержащий популяцию только иммунных клеток. В качестве маркёров эффекта изучены цитокины IL-6, IL-10, IL-8, ИФН-γ, IL-1β. Моделирование осуществляли рекомбинантными аденовирусными частицами 26-го серотипа [(1,0 ± 0,5) · 10¹¹ частиц/доза (0,5 мл)], содержащие ген белка S-вируса SARS-CoV-2 в концентрации 0,007 мг/мл. В качестве маркёра химической экспозиции выступал бенз(а)пирен (стандартный образец состава раствора бенз(а)пирена, ГСО 7515–98) в концентрации 7 мкг/л. Цитокиновым индуктором служил макрофагальный медиатор IL-1β в концентрации 100 пг/мл. В качестве эндогенного модификатора в исследуемые пробы добавляли кортизол (биологически активный глюкокортикоидный гормон стероидной природы) в концентрации 600 нмоль/л. Как иммуномодулятор использовали раствор имунофана с полиоксидином (1 : 1) в концентрации 9 · 10⁻⁵ мг/мл. Все культуры лимфоцитов инкубировали в течение 72 ч при температуре плюс 37 °С, используя персональный специализированный СО₂-инкубатор Sanyo MCO-5AC (Япония). Затем определяли количественное содержание цитокинов в полученной

суспензии клеток при помощи иммуноферментной диагностической тест-системы (ИФА-метод) с применением медицинского микропланшетного ридера Tecan Austria Sunrise (Tecan Austria GmbH, Австрия). Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 и многофункционального программного обеспечения StatSoft Statistica 10 (США). Различия признавали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Критерии включения в группу исследования: возраст детей от 7 до 13 лет, добровольное согласие на забор крови из вены, полученное от детей и их родителей. Критерии исключения детей из группы исследования: несоответствие критериям отбора, девиантное поведение, психические заболевания.

Результаты

По результатам проведённого эксперимента *in vitro* установлено значительное снижение содержания IL-6 относительно контроля при добавлении в образцы следующих модификаторов: IL-1β (в 1,5 раза), кортизола (в 1,7 раза), бенз(а)пирена (в 1,9 раза). Также при сравнении проб спон-

танной продукции с пробами, в которые вносили вирусные вакцинные антигены SARS-CoV-2, отмечалось повышение IL-6 в контрольном образце в 1,1 раза, при добавлении иммуномодулятора – в 1,8 раза, кортизола – в 1,1 раза, снижение цитокина при внесении бенз(а)пирена в 1,9 раза (см. таблицу).

В культурах клеток с вакцинным антигеном SARS-CoV-2 наблюдалось снижение IL-6 при добавлении IL-1 β и иммуномодуляторов в 1,2 и 1,5 раза и повышение показателя при внесении бенз(а)пирена в 1,1 раза в опытной пробе по сравнению с контролем.

При добавлении кортизола наблюдалось незначительное снижение INF- γ – в 1,3 раза по сравнению с контролем в образцах спонтанной продукции, а при сочетанном действии бенз(а)пирена с вакцинным антигеном концентрация INF- γ увеличивалась почти в два раза по сравнению с контролем. В образцах с вирусной нагрузкой наблюдалось снижение INF- γ в контроле по сравнению с образцами спонтанной продукции и в сочетании с IL-1 γ в 1,5 раза, а при добавлении химической нагрузки (бенз(а)пирен) наблюдалось увеличение этого показателя в 1,9 раза.

Сравнение содержания IL-10 с контролем в образцах спонтанной продукции показало незначительное (в 1,0 раза) повышение уровня цитокина при добавлении IL-1 β и снижение в 1,1 раза при добавлении кортизола. Сравнение контрольных образцов без нагрузки и с нагрузкой вирусным антигеном выявило значительное увеличение IL-10 (в 1,3 раза), а при добавлении в пробы спонтанной продукции кортизола и иммуномодуляторов показатель увеличивался в 1,4 и 1 раз соответственно. В образцах спонтанной продукции уровень IL-1 β был ниже, чем в контроле, при добавлении бенз(а)пирена (в 1,5 раза) и иммуномодулятора (в 1,1 раза) и значительно повышался (в 3,3 раза) при добавлении IL-1 β . В пробе с вирусной нагрузкой наблюдалось увеличение концентрации IL-8 по сравнению с контрольным образцом почти в 3 раза.

Таким образом, эксперимент показал подавление цитокинов IL-6, INF- γ и IL-10 в образцах с вирусной нагрузкой в сочетании с кортизолом и иммуномодулятором, а также значительное снижение уровня INF- γ в пробах с добавлением лейкоцитарного эндогенного медиатора IL-1 β . При введении в образцы химического модификатора бенз(а)пирена наблюдалась значительная гиперпродукция IL-6 и INF- γ по сравнению с образцами спонтанной продукции. Подавление IL-6, INF- γ и IL-10 наблюдалось в образцах, содержащих антигены вакцины SARS-CoV-2, по сравнению с пробами без нагрузки.

Обсуждение

Основа реакции организма на повреждающее воздействие – активация и, как следствие, повышение содержания в крови различных биологически активных веществ, преимущественно цитокинов [8, 14]. Считается, что при вирусных инфекциях, таких как SARS-CoV-2, RSV, парвовирус B19 и грипп, уровень провоспалительных цитокинов повышается, а при элиминации вируса снижается [15, 16]. В нашем исследовании уровень низкомолекулярных протеинов при экспозиции вакцинным антигеном SARS-CoV-2 был ниже спонтанного уровня, но модификация условий добавлением бенз(а)пирена приводила к оптимизации эффекта межклеточных взаимодействий (возрастал уровень INF- γ и IL-6). Согласно литературным данным, вирусы угнетают реализацию иммунного ответа за счёт высокой нагрузки, в результате чего развивается истощение функции кластеров клеточной дифференцировки Т-клеточного звена, играющего ключевую роль в формировании противовирусного иммунитета [17, 18].

В настоящее время исследованиями российских и зарубежных учёных доказано влияние на иммунную систему таких поллютантов, как формальдегид, бенз(а)пирен, фенол и др., которые определяются в атмосферном воздухе промышленных центров [19–23]. Токсичные химические вещества оказывают разнонаправленное воздействие различной интенсивности на все звенья иммунной системы, приводят к её дисфункции [24]. В проведённом эксперименте изолированное внесение в культуры клеток экзогенного химического фактора (бенз(а)пирена) вызывает изменение выработки всех пептидных медиаторов иммунной природы. Однако при сочетанной экзогенной биологической и химической нагрузке *in vitro* выявлены и активационные эффекты вакцинного антигена SARS-CoV-2 и бенз(а)пирена на гиперпродукцию цитокинов провоспалительного профиля (IL-6, INF- γ).

Проведённый эксперимент по воздействию химических и биологических факторов имеет ограничения при переносе его модели на биологический организм.

Заключение

В результате экспериментального моделирования на клеточных культурах лимфоцитов в условиях *in vitro* на предмет бенз(а)пирена и вакцинного антигена SARS-CoV-2 изучены механизмы влияния и роль экзогенных гаптенных модификации функционирования низкомолекулярных белков, что является актуальным при формировании программ профилактики для предотвращения риска развития негативных эффектов химических и биологических факторов на здоровье.

Литература

(п.п. 3, 15, 16, 18 см. References)

1. Анохин Ю.Н. Экологический принцип морфофункциональной организации иммунной системы. *Экология человека*. 2005; (10): 39–42. <https://www.elibrary.ru/hrctckj>
2. Егорова В.Н., Бабаченко И.В., Дегтярёва М.В., Попович А.М. *Интерлейкин-2: обобщенный опыт клинического применения*. СПб.: Ультра Принт; 2012.
3. Старкова К.Г., Долгих О.В., Легостаева Т.А., Ухабов В.М. Риск формирования аллергии и ее иммунные фенотипы у детей с полиморфизмом гена MMP9 Q279R. *Анализ риска здоровью*. 2022; (4): 168–76. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.4.16> <https://www.elibrary.ru/lhospn>
4. Белых Л.И., Киреева А.Н., Смагунова А.Н., Малых Ю.М. *Количественное определение бензапирена в почвах с помощью низкотемпературной люминисценции*. М.; 2000: 5–27.
5. Сафина А.И. Антибактериальная терапия пиелонефритов у детей с учетом состояния резистентности возбудителей. *Российский педиатрический журнал*. 2007; (3): 44–9. <https://elibrary.ru/iawigf>
6. Селиверстова М.С., Лебедева О.П., Тарасова Т.К. Вирус простого герпеса: некоторые стратегии уклонения от системы врожденного противовирусного иммунитета. *Фундаментальные исследования*. 2013; (12–3): 542–5. <https://www.elibrary.ru/rxydhz>
7. Гушина Я.С., Касснер Л.Н., Маркелова Е.В., Ицкович А.И. Уровень провоспалительных цитокинов в оценке активности воспалительного процесса при бронхолегочной патологии у детей. *Цитокины и воспаление*. 2006; 5(4): 36–8. <https://www.elibrary.ru/tfvctn>
8. Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Мещеряков К.Л., Якушенкова А.П., Светлова Е.А. Цитокины при хронической воспалительной патологии лимфоидной ткани глотки у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2010; (4): 7–11.
9. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Цэвэгмид У., Тыло О.В., Сорокина Т.Е., Волков И.К. Интерлейкины и оксид азота при пороках развития лёгких и бронхов у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2010; (1): 12–7.
10. Семенов Б.Ф., Зверев В.В. Концепция быстрой иммунологической защиты от патогенов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2007; (4): 93–100. <https://www.elibrary.ru/iauxgr>
11. Антонов П.В., Цинзерлинг В.А. Современное состояние проблемы хронических и медленных нейроинфекций. *Архив патологии*. 2001; (1): 47–50.
12. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. СПб.: Фолиант; 2008.
13. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. *Цитокины и воспаление*. 2009; 8(1): 10–7.
14. Семенов Б.Ф., Зверев В.В., Монахова Н.Е. *Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей*. СПб.: Фолиант; 2007. <https://www.elibrary.ru/qloaxz>

Original article

19. Байдакова Е.В., Унгуряну Т.Н., Бузинов Р.В., Гудков А.Б. Заболеваемость бронхиальной астмой населения Архангельской области. *Экология человека*. 2011; (12): 8–13.
20. Р 2.1.10.1920–04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.; 2004.
21. Унгуряну Т.Н., Лазарева Н.К., Гудков А.Б., Бузинов Р.В. Оценка напряженности медико-экологической ситуации в промышленных городах Архангельской области. *Экология человека*. 2006; (2): 7–10.
22. Лужецкий К.П. Методические подходы к управлению риском развития у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с воздействием внешних факторов селитебных территорий. *Анализ риска здоровью*. 2017; (2): 47–56. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.2.05>
23. Попова А.Ю., Зайцева Н.В., Май И.В. Здоровье населения как целевая функция и критерий эффективности мероприятий федерального проекта «Чистый воздух». *Анализ риска здоровью*. 2019; (4): 4–13. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.4.01> <https://www.elibrary.ru/mlcdpg>
24. Артамонова В.Г. Актуальные проблемы промышленной экологии и профилактики профессиональных заболеваний. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1998; (1): 38–42.

References

1. Anokhin Yu.N. Ecological principle of morphofunctional organization of immune system. *Ekologiya cheloveka*. 2005; (10): 39–42. <https://elibrary.ru/hrckj> (in Russian)
2. Egorova V.N., Babachenko I.V., Degtyareva M.V., Popovich A.M. *Interleukin-2: Synthesis of Clinical Experience [Interleukin-2: obobshchennyi opyt klinicheskogo primeneniya]*. St. Petersburg: Ultra Print Publ.; 2012. (in Russian)
3. Medzhitov R., Janeway C.Jr. Innate immunity. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343(5): 338–44. <https://doi.org/10.1056/nejm200008033430506>
4. Starkova K.G., Dolgikh O.V., Legostaeva T.A., Ukhavov V.M. Risk of allergy and its immune phenotypes in children with MMP9 Q279R gene polymorphism. *Analiz riska zdorov'yu*. 2022; (4): 168–76. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.4.16> <https://elibrary.ru/thospn> (in Russian)
5. Belykh L.I., Kireeva A.N., Smagunova A.N., Malykh Yu.M. *Quantitative Determination of Benzopyrene in Soils Using Low-Temperature Luminescence [Kolichestvennoe opredelenie benzapirena v pochvakh s pomoshch'yu nizkotemperaturnoy lyuminisentsii]*. Moscow; 2000: 5–27. (in Russian)
6. Safina A.I. Antibacterial therapy for pyelonephritis in children, by taking into account the resistance of causative agents. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2007; (3): 44–9. <https://elibrary.ru/iawigf> (in Russian)
7. Seliverstova M.S., Lebedeva O.P., Tarasova T.K. Herpes simplex virus: some strategies of evading the innate antiviral immunity. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; (12-3): 542–5. <https://elibrary.ru/rxydhz> (in Russian)
8. Gushchina Ya.S., Kassner L.N., Markelova E.V., Itskovich A.I. The levels of anti-inflammatory cytokines in evaluation of inflammatory process activity in bronchial-pulmonary pathology in children. *Tsitokiny i vospalenie*. 2006; 5(4): 36–8. <https://elibrary.ru/tfvctn> (in Russian)
9. Kucherenko A.G., Smirnov I.E., Meshcheryakov K.L., Yakushenkova A.P., Svetlova E.A. Cytokines in chronic inflammatory pathology of lymphoid tissue of the pharynx in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2010; (4): 7–11. (in Russian)
10. Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Tsevegmid U., Tylo O.V., Sorokina T. E., Volkov I.K. Interleukines and nitric oxide in developmental defects of the lungs ABD bronchi in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2010; (1): 12–7. (in Russian)
11. Ketlinskiy S.A., Simbirsev A.S. *Cytokines [Tsitokiny]*. St. Petersburg: Foliant; 2008. (in Russian)
12. Zheleznikova G.F. Cytokines as predictors of infection course and outcome. *Tsitokiny i vospalenie*. 2009; 8(1): 10–7. (in Russian)
13. Zheleznikova G.F., Ivanova V.V., Monakhova N.E. *Variants of the Immunopathogenesis of Acute Infections in Children [Varianty immunopatogeneza ostryykh infektsiy u detey]*. St. Petersburg: Foliant; 2007. (in Russian)
14. Semenov B.F., Zverev V.V. Concept of inducing of rapid immunological protection against pathogens. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2007; (4): 93–100. <https://elibrary.ru/iauxgr> (in Russian)
15. Turner M.D., Nedjai B., Hurst T., Pennington D.J. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1843(11): 2563–82. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.05.014>
16. Isa A., Lundqvist A., Lindblom A., Tolfvenstam T., Broliden K. Cytokine responses in acute and persistent human parvovirus B19 infection. *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 147(3): 419–25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03286.x>
17. Antonov P.V., Tsinzerling V.A. The current state of the problem of chronic and slow neuroinfections. *Arkhiv patologii*. 2001; (1): 47–50. (in Russian)
18. Kohara M., Inoue K. Mechanism of persistence in HCV infection. *Uirusu*. 2004; 54(2): 197–204. <https://doi.org/10.2222/jsv.54.197>
19. Baydakova E.V., Unguryanu T.N., Buzinov R.V., Gudkov A.B. The incidence of bronchial asthma in the population of the Arkhangelsk region. *Ekologiya cheloveka*. 2011; (12): 8–13. (in Russian)
20. Р 2.1.10.1920–04. Guidelines for assessing the risk to public health from exposure to chemicals that pollute the environment. Moscow; 2004. (in Russian)
21. Unguryanu T.N., Lazareva N.K., Gudkov A.B., Buzinov R.V. Assessment of the intensity of the medical and environmental situation in the industrial cities of the Arkhangelsk region. *Ekologiya cheloveka*. 2006; (2): 7–10. (in Russian)
22. Luzhetskii K.P. Methodical approaches to managing risks for endocrine diseases involvement in children related to impacts of environmental factors occurring on areas aimed for development. *Analiz riska zdorov'yu*. 2017; (2): 47–56. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.2.05> (in Russian)
23. Popova A.Yu., Zaytseva N.V., May I.V. Population health as a target function and criterion for assessing efficiency of activities performed within “pure air” federal project. *Analiz riska zdorov'yu*. 2019; (4): 4–13. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.4.01>.eng <https://elibrary.ru/ohxxbj> (in Russian)
24. Artamonova V.G. Actual problems of industrial ecology and prevention of occupational diseases. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 1998; (1): 38–42. (in Russian)