

Зайцева Н.В., Старкова К.Г., Долгих О.В., Ширинкина А.С.

Особенности экспрессии цитокинов в условиях её модификации вакцинными антигенами вирусов (SARS-CoV-2 и Influenzavirus) и бенз(а)пиреном на экспериментальных моделях *in vitro*

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Проведена оценка особенностей модифицирующего действия бенз(а)пирена на показатели цитокинового профиля, а также вакцинных антигенов вирусов SARS-CoV-2 и Influenzavirus в условиях эксперимента *in vitro*.

Материалы и методы. Исследована смешанная популяция иммунокитов, выделенная на градиенте плотности смеси фиколла и верографина, в условиях культивации в течение 72 ч с последующим анализом цитокинового профиля методом иммуноферментного анализа. В качестве индуцирующих факторов (модификаторов) использовали бенз(а)пирен, вирусные вакцинныe антигены S-белок SARS-CoV-2 и гемагглютинины вирусов гриппа типа A и B.

Результаты. Установлена разнонаправленная модификация продукции цитокиновых медиаторов для условий экспозиции *in vitro* бенз(а)пиреном, сопровождающаяся активацией экспрессии IL-8 и угнетением продукции IL-6 ($p = 0,003–0,047$). Аналогичные изменения экспрессии цитокинов сохранялись и для условий сочетанной нагрузки с вирусными антигенами SARS-CoV-2 и Influenzavirus. Антигены SARS-CoV-2 преимущественно стимулировали экспрессию цитокинов (IL-1 β , IL-10 и IL-8), при этом активация цитокинового профиля антигенами Influenzavirus ограничивалась повышением экспрессии IL-8 с достижением максимального её уровня в условиях комбинированной (SARS-CoV-2 + Influenzavirus) вирусной нагрузки ($p = 0,002–0,047$). Одновременное внесение в культуру клеток бенз(а)пирена и вирусных антигенов сопровождалось усилением экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α ($p = 0,004–0,038$).

Ограничения исследования. Ограничения методического подхода *in vitro* связаны с неоднозначностью трансляции (переноса) и экстраполяции результатов, полученных на клеточных и субклеточных моделях, на процессы, происходящие в макроорганизме.

Заключение. Результаты исследования дополняют и уточняют представления об участии цитокиновых компартментов межклеточных взаимодействий в механизме развития иммуновспалительных процессов, ассоциированных с персистенцией вирусов SARS-CoV-2 и Influenzavirus и модифицирующим воздействием бенз(а)пирена. Исследование позволило верифицировать на экспериментальных моделях *in vitro* особенности сочетанного воздействия химических и биологических факторов (дисбаланс экспрессии IL-8 и IL-6), идентифицировать маркёры их эффектов для оценки эффективности мероприятий по профилактике социально значимых вирусных инфекций в условиях дестабилизации среды обитания.

Ключевые слова: цитокины; вирус SARS-CoV-2; вирус Influenzavirus; эксперимент *in vitro*; бенз(а)пирен

Соблюдение этических стандартов. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.) и Конвенцией о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины: Конвенцией о правах человека и биomedicine (1999 г.), согласно принципам «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379–2005), и одобрено Локальным этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора (протокол № 12 от 14.03.2023 г.). Все доноры подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Зайцева Н.В., Старкова К.Г., Долгих О.В., Ширинкина А.С. Особенности экспрессии цитокинов в условиях её модификации вакцинными антигенами вирусов (SARS-CoV-2 и Influenzavirus) и бенз(а)пиреном на экспериментальных моделях *in vitro*. Гигиена и санитария. 2025; 104(3): 353–357.
<https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-3-353-357> <https://elibrary.ru/mcohej>

Для корреспонденции: Долгих Олег Владимирович, e-mail: oleg@ferisk.ru

Участие авторов: Зайцева Н.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи; Старкова К.Г. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Долгих О.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи; Ширинкина А.С. – сбор и обработка материала. **Все соавторы** – утверждение окончательного варианта статьи.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 19.02.2025 / Принята к печати: 06.03.2025 / Опубликована: 31.03.2025

Nina V. Zaitseva, Ksenia G. Starkova, Oleg V. Dolgikh, Alisa S. Shirinkina

Features of cytokine expression under its modification with vaccine viral antigens (SARS-CoV-2 and Influenzavirus) and benzo(a)pyrene in experimental models *in vitro*

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Health Risk Management, Perm, 614045, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. In this study, we estimated features of modifying effects produced by benzo(a)pyrene well as by vaccine antigens of the SARS-CoV-2 and Influenzavirus viruses on the cytokine profile indicators under experimental conditions *in vitro*.

Materials and methods. To assess the cytokine-producing function, there was studied a mixed population of immunocytes, which was cultured for 72 hours, followed by analyzing the cytokine profile by enzyme immunoassay. Benzo(a)pyrene and viral vaccine antigens S protein of SARS-CoV-2 and hemagglutinins of Influenzaviruses of types A and B were used as inducing factors (modifiers).

Results. For exposure to benzo(a)pyrene *in vitro* there was noted multidirectional modification of cytokine mediator production with activation of IL-8 expression and suppression of IL-6 production ($p=0,003–0,047$). Similar changes in cytokine expression persisted under combined load with SARS-CoV-2 and Influenzavirus viral antigens. SARS-CoV-2 antigens predominantly stimulated the expression of cytokines (IL-1 β , IL-10 and IL-8), while activation of the cytokine profile by

Influenzavirus antigens was limited by an increase in IL-8 expression with its maximum achieved under combined (SARS-CoV-2 + Influenzavirus) viral load ($p=0.002-0.047$). Simultaneous introduction of benzo(a)pyrene and viral antigens into the cell culture involved an increase in expression of pro-inflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α ($p=0.004-0.038$).

Limitations. The limitations of the *in vitro* methodological approach are associated with ambiguity as regards translation and extrapolation of the results and conclusions obtained using cellular and subcellular models to processes formed within a macroorganism.

Conclusion. The results of the study clarify and supplement the ideas about participation of cytokine compartments of intercellular interactions in development of immune and inflammatory processes associated with persisting SARS-CoV-2 and Influenzavirus and modifying effects of benzo(a)pyrene. This made it possible to verify features of combined effects produced by chemical and biological factors in experimental models *in vitro* (imbalance in expression of IL-8 and IL-6), to identify markers of their effects for evaluating effectiveness of measures aimed at preventing socially significant viral infections under destabilization of the environment.

Keywords: Cytokines; SARS-CoV-2 virus; Influenzavirus virus; *in vitro* experiment; benzo(a)pyrene

Compliance with ethical standards. The study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association (revised 2013) and the Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (1999), according to the principles of "Good Clinical Practice" (GOST R 52379—2005) and approved by the Local Ethics Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Public Health Risk Management (Protocol No. 12 dated 03/14/2023). All donors signed voluntary informed consent to participate in the study.

For citation: Zaitseva N.V., Starkova K.G., Dolgikh O.V., Shirinkina A.S. Features of cytokine expression under its modification with vaccine viral antigens (SARS-CoV-2 and Influenzavirus) and benzo(a)pyrene in experimental model *in vitro*. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2025; 104(3): 353–357. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-3-353-357> <https://elibrary.ru/mcohej> (In Russ.)

For correspondence: Oleg V. Dolgikh, e-mail: oleg@fcrisk.ru

Contribution: Zaitseva N.V. – study concept and design, editing the text, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript; Starkova K.G. – study concept and design, data collection and analysis, writing the text; Dolgikh O.V. – study concept and design, editing the text, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript; Shirinkina A.S. – data collection and analysis. All authors are responsible for the approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: February 19, 2025 / Accepted: March 6, 2025 / Published: March 31, 2025

Введение

Респираторные вирусные инфекции являются одной из наиболее распространённых причин заболеваемости и смертности, ежегодно унося свыше полумиллиона жизней [1]. Пандемия коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), привела к десяткам миллионов случаев заражения и миллионам смертей во всём мире [2]. Вирус гриппа (*Influenzavirus*) также связан с развитием респираторной вирусной инфекции и провоцирует опасные для жизни симптомы, особенно у людей с хроническими болезнями, однако ассоциирован с меньшим уровнем летальности, чем при COVID-19, хотя многие иммунные механизмы, задействованные в патогенезе COVID-19, также реализуются при гриппозной инфекции [3]. Цитокины играют важную роль в патогенезе респираторных вирусных инфекций, оказывая существенное влияние на клиническую картину и характер течения патологического процесса, которые могут существенно варьировать на стадии вирусной репликации и в более поздний период развития болезни [4]. Известный феномен «цитокинового шторма», связанный с гиперповышением уровня циркулирующих цитокинов и неадекватным про- и противовоспалительным иммунным ответом, наблюдается как у пациентов с COVID-19, так и при гриппе, приводя к полиорганной недостаточности и системному воспалению [5].

Исследования подтверждают связь химических факторов окружающей среды, в том числе загрязнения воздуха, с тяжестью течения респираторных вирусных инфекций и восприимчивостью к ним [6, 7]. Предполагается, что факторы окружающей среды могут оказывать воздействие посредством четырёх основных взаимосвязанных механизмов: обострение сопутствующих патологий и других респираторных состояний, связанных с тяжёлым течением инфекции; изменение восприимчивости хозяина к инфекции и (или) тяжести болезни через нарушение иммунного ответа; регулирование выживаемости вируса и аэрозольный транспорт; изменение поведенческих моделей, определяющих частоту и интенсивность воздействия патогена. Химические вещества могут изменять восприимчивость к инфекции и тяжесть болезни, способствуя ухудшению защитной функции иммунной системы через повреждение барьерных органов, воспаление и

окислительный стресс, а также повышать риск сопутствующих как респираторных, так и нереспираторных патологий, связанных с тяжёлой формой инфекции [8]. Несомненную актуальность представляют исследования, в том числе с использованием экспериментальных подходов *in vitro*, роли в патогенезе инфекционных болезней вирус-опосредованных механизмов формирования иммунной дисфункции, связанных с модификацией цитокинового профиля на фоне экспозиции химическими факторами.

Цель исследования — оценить особенности экспрессии цитокинов в условиях её модификации вакциными антигенами вирусов (SARS-CoV-2 и *Influenzavirus*) и бенз(а)пиреном на экспериментальных моделях *in vitro*.

Материалы и методы

В экспериментальном исследовании использовали культуры клеток смешанной популяции иммуноцитов (Т-хелперы, В-клетки, NK-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, моноциты), которую выделяли на градиенте плотности смеси фиколла и верографина ($\rho = 1,077$), используя образцы периферической венозной крови условно здоровых доноров мужского пола 25–35 лет (всего 78 проб). Клетки инкубировали в течение 72 ч в специализированном CO₂-инкубаторе MCO-5AC (Sanyo, Япония) при температуре плюс 37 °C. Индукцию цитокиновых ответов проводили в условиях воздействия вакциных вирусных антигенов в виде рекомбинантных адено-вирусных частиц 26-го и 5-го серотипов [(1 ± 0,5) · 10¹¹ частиц/0,5 мл], содержащих антиген — S-белок вируса SARS-CoV-2 в концентрации 0,007 мг/см³, а также гемагглютининов вируса гриппа типа А (H1N1 и H2N3) в концентрации 0,1 мкг/см³ и типа В в концентрации 0,22 мкг/см³. Химическим модифицирующим фактором выступал бенз(а)пирен в концентрации 7 мкг/дм³. Количественное определение содержания интерлейкинов IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли TNF- α в собранных супернатантах клеточных культур выполняли иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем (АО «Вектор-Бест», Россия) в соответствии с методикой, предложенной производителем, на фотометрическом анализаторе Elx808IU (BioTek, США).

Результаты исследования проходили статистическую обработку в пакетах прикладных программ Microsoft Excel 10

Особенности вариабельности цитокинового профиля в условиях его модификации бенз(а)пиреном, вирусными антигенами SARS-CoV-2 и *Influenzavirus* на экспериментальных моделях *in vitro* (*n* = 78)

Features of cytokine profile variability under its modification by benzo(a)pyrene, viral antigens of SARS-CoV-2 and *Influenzavirus* in experimental *in vitro* models (*n* = 78)

Цитокин Cytokine	Экспериментальное воздействие Experimental exposure	Без индуктора / Without inductor		Бенз(а)пирен / Benzo(a)pyrene		<i>p</i> 3
		<i>M</i> ± <i>m</i>	<i>p</i> 1	<i>M</i> ± <i>m</i>	<i>p</i> 2	
IL-1β	Контроль / Control	11.56 ± 0.50	—	10.93 ± 0.41	—	0.014
	SARS-CoV-2	12.61 ± 0.73	0.043	11.71 ± 0.51	0.004	0.185
	<i>Influenzavirus</i>	10.97 ± 0.79	0.379	11.73 ± 0.51	0.014	0.389
	SARS-CoV-2 + <i>Influenzavirus</i>	11.74 ± 0.38	0.457	11.54 ± 0.43	0.028	0.537
TNF-α	Контроль / Control	5.49 ± 0.25	—	5.00 ± 0.35	—	0.163
	SARS-CoV-2	5.36 ± 0.12	0.625	6.53 ± 0.32	0.007	0.004
	<i>Influenzavirus</i>	4.98 ± 0.47	0.262	6.04 ± 0.32	0.006	0.006
	SARS-CoV-2 + <i>Influenzavirus</i>	6.49 ± 0.39	0.021	6.83 ± 0.46	0.038	0.618
IL-6	Контроль / Control	2.57 ± 0.07	—	2.11 ± 0.12	—	0.003
	SARS-CoV-2	2.33 ± 0.10	0.034	1.66 ± 0.07	0.002	0.001
	<i>Influenzavirus</i>	2.44 ± 0.30	0.690	1.83 ± 0.23	0.198	0.057
	SARS-CoV-2 + <i>Influenzavirus</i>	1.74 ± 0.12	0.000	1.32 ± 0.04	0.000	0.004
IL-8	Контроль / Control	18.06 ± 3.60	—	28.54 ± 5.28	—	0.047
	SARS-CoV-2	23.13 ± 4.35	0.011	27.86 ± 5.13	0.352	0.304
	<i>Influenzavirus</i>	24.85 ± 4.44	0.006	26.58 ± 4.73	0.466	0.324
	SARS-CoV-2 + <i>Influenzavirus</i>	26.07 ± 4.74	0.002	26.83 ± 4.36	0.526	0.730
IL-10	Контроль / Control	4.25 ± 0.22	—	4.90 ± 0.26	—	0.063
	SARS-CoV-2	4.99 ± 0.31	0.047	3.77 ± 0.29	0.005	0.046
	<i>Influenzavirus</i>	4.31 ± 0.36	0.921	3.54 ± 0.33	0.004	0.008
	SARS-CoV-2 + <i>Influenzavirus</i>	3.90 ± 0.20	0.251	3.14 ± 0.64	0.017	0.238

Примечание. *p*1 – уровень значимости различий относительно контрольной пробы без индуктора; *p*2 – уровень значимости различий относительно контроля бенз(а)пирена; *p*3 – уровень значимости межгрупповых различий.

Note: *p*1 – significance of differences against the control sample without inducer; *p*2 – significance of differences against the benzo(a)pyrene control; *p*3 – significance of intergroup differences.

и Statistica 10.0 (StatSoft, США). Экспериментальные данные проверяли на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка, для оценки уровня статистической значимости различий между группами использовали парный *t*-критерий Стьюдента. Полученные результаты в таблице представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего (*M* ± *m*). Различия считали достоверными при уровне *p* < 0,05.

Результаты

По результатам проведённых экспериментальных исследований показано разнонаправленное изменение цитокинового профиля в условиях моделирования модифицирующих эффектов вирусных антигенов и бенз(а)пирена в системе *in vitro* (см. таблицу). Установлено достоверное повышение экспрессии IL-8 относительно контрольного уровня (в 1,28–1,38 раза), индуцированное вирусными антигенами SARS-CoV-2 и *Influenzavirus*, которое усиливалось их совместным присутствием (*p* = 0,002–0,011), в то же время в клеточных культурах с бенз(а)пиреном наблюдалась более выраженная активация экспрессии IL-8 (в 1,58 раза), и данный эффект сохранялся при добавлении вирусных антигенов (*p* = 0,047). Повышение продукции IL-1β показано только для условий SARS-CoV-2-индуцирующего воздействия (*p* = 0,043), в то время как бенз(а)пирен оказывал противоположные по направлённости эффекты, исчезавшие при одновременном присутствии вирусных антигенов (*p* = 0,004–0,028). Уровень экспрессии TNF-α в условиях комбинированной вирусной биосэкспозиции повышался в 1,2 раза (*p* = 0,021), а сочетание

с бенз(а)пиреном приводило к усилению экспрессии провоспалительного цитокина относительно его изолированного эффекта (в 1,21–1,37 раза; *p* = 0,006–0,038). Сочетанный эффект бенз(а)пирена и SARS-CoV-2-антитела приводил к угнетению экспрессии IL-10 (в 1,17 раза; *p* = 0,047) и IL-6 (в 1,27–1,6 раза; *p* = 0,000–0,003) при сочетании с SARS-CoV-2 + *Influenzavirus*, тогда как изолированно бенз(а)пирен также угнетал экспрессию IL-6, но в среднем в 1,22 раза (см. таблицу).

Обсуждение

Эпидемиологические исследования указывают на наличие причинно-следственной связи экспозиции загрязняющих веществ в воздухе с возникновением и тяжестью респираторных вирусных инфекций, обусловленных SARS-CoV-2, риновирусом, респираторно-синцитиальным вирусом, гриппом А (H1N1) [9]. Механизм восприимчивости к вирусным инфекциям связан с повреждением эпителиальных клеток дыхательных путей, снижением противовирусного иммунитета, потенцированием воспаления через окислительный стресс и стимуляцию секреции провоспалительных цитокинов и другие реакции инфламмасом [10].

Бенз(а)пирен – полициклический ароматический углеводород, который присутствует в промышленных выбросах, сигаретном дыме, выхлопных газах транспортных средств, копчёной и жареной пище, образуясь как побочный продукт в различных термических процессах, и является хорошо известным онкогенным соединением с выраженными иммуносупрессивными, антиапоптотическими, проангигенными и оксидантными свойствами [11, 12]. Исследова-

ния связывают высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха бенз(а)пиреном с повышенным риском формирования ранних респираторных симптомов COVID-19 и гипервоспалительным состоянием, увеличивающим уровень смертности от COVID-19 [13]. Большинство эффектов бенз(а)пирена в отношении иммунных клеток, как полагают, опосредовано активацией рецептора ароматических углеводородов (AhR). AhR является лиганд-активируемым фактором транскрипции, который, связываясь с промоторами целевых генов, осуществляет важную модуляторную роль в детоксикации ксенобиотиков, контроле клеточного цикла и иммунной регуляции. AhR экспрессируется многими типами клеток и оказывает плейотропные эффекты, взаимодействуя с другими сигнальными путями, например, опосредуемыми гормональными рецепторами, сетью Wnt/β-катенина или транскрипционным фактором NF-кВ [14, 15]. На мышиных моделях с дефицитом AhR ($Ahr^{-/-}$) показана повышенная восприимчивость к контактной гиперчувствительности, а также бактериальным и вирусным инфекциям и гипервоспалению. Активация AhR, по-видимому, вызывает противовоспалительный фенотип в РАМР (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) – активированных макрофагах и характеризуется значительной up-регуляцией IL-10 и снижением провоспалительных факторов TNF-α, IL-1β, IL-6 и IL-12. Подобный эффект был связан с низкодозовым воздействием бенз(а)пирена и сочетался с увеличением экспрессии молекул МНС-II, CD14, рецептора FcγI (CD64) и CD86, повышением продукции NO и фагоцитоза [16]. Напротив, исследования эффектов бенз(а)пирена в более высоких дозах, значительно превышающих уровень средового воздействия, показывают снижение экспрессии CD64, CD14 и CD86 с преобладанием супрессивного или цитотоксического действия. Также известно, что в зависимости от функционального состояния организма бенз(а)пирен может оказывать различные эффекты, воздействуя на иммунные клетки, например, при воспалении увеличивается экспрессия AhR, что может повышать опосредованную бенз(а)пиреном иммунотоксичность [17].

Гипервоспаление играет важную роль в патогенезе и тяжести течения респираторных вирусных инфекций. Потеря локального контроля над процессом, ограничивающим системное распространение патогенов и действие биорегуляторов, приводит к чрезмерному выбросу цитокинов и других аутокоидов в системный кровоток с потенциально пагубными последствиями («цитокиновый штурм»), к которым относятся синдром системного воспалительного ответа, циркуляторный шок, синдром полиорганной дисфункции и смерть [18]. Фактически у пациентов с COVID-19 наблюдаются провоспалительный (IL-1β, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, TNF-α, васкулярный эндотелиальный фактор роста

VEGF, колониестимулирующие факторы G-CSF, GM-CSF, хемокины CXCL10, CCL2, CCL3, CCL4) и регуляторный профили цитокинов (IL-10 и трансформирующий фактор роста TGFβ), которые могут варьировать в зависимости от стадии и тяжести течения болезни [19]. Например, показано преимущественное снижение продукции интерферона IFNgamma, IL-4, IL-6, IL-9, IL-17A и TNF-α в исследовании на культурах клеток от пациентов с тяжёлыми формами COVID-19 [20]. По сравнению с инфекцией SARS-CoV-2 при гриппе отмечается выраженная индукция интерферонов и цитокинов, участвующих в активации Т-клеток (IL-15, IL-16 и IFNgamma), наряду с повышением уровня иммуномодулирующих медиаторов IL-1RA, IL-2R, IL-2, IL-17f и IL-12 [21].

Особенности иммунного ответа имеют основополагающее значение для патогенеза респираторных вирусных инфекций и, вероятно, зависят от половозрастных характеристик, коморбидного статуса и индивидуальных генетических особенностей организма, формирующих различные иммунные фенотипы и определяющих устойчивость систем гомеостаза в условиях неблагоприятного воздействия химических и биологических факторов среды [22]. Настоящее исследование показало преимущественные синергетические эффекты бенз(а)пирена в условиях сочетанного воздействия с комбинированной вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 и *Influenzavirus*, при этом SARS-CoV-2 приводил к более существенной модификации цитокинового профиля в сравнении с антигенами *Influenzavirus*. Полученные результаты требуют продолжения исследовательских работ с углублением методических подходов и расширением спектра показателей в экспериментальных моделях.

Заключение

Результаты экспериментального моделирования *in vitro* показали разнонаправленные эффекты бенз(а)пирена на механизмы цитокиновой иммунной регуляции при сочетанной нагрузке с вакциниальными антигенами (SARS-CoV-2 и *Influenzavirus*), что в целом демонстрирует формирование избыточной экспрессии провоспалительных цитокинов (гиперэкспрессия IL-8) и супрессии показателей цитокинового профиля противовоспалительного и смешанного векторов (IL-10 и IL-6). Полученные результаты позволяют уточнить и дополнить представления об особенностях иммунных механизмов, задействованных в патогенезе COVID-19 и гриппа в условиях модифицирующего воздействия бенз(а)пирена, верифицировать значимость соответствующих маркёров эффекта для задач оценки эффективности мероприятий по профилактике социально значимых вирусных инфекций в условиях дестабилизации среды обитания.

Литература (п.п. 1–5, 7–11, 13–22 см. References)

1. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18(11): 1191–210. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4)
2. Rahman S., Montero M.T.V., Rowe K., Kirton R., Kunik F.Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2021; 14(5): 601–21. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1902303>
3. Khorramdelazad H., Kazemi M.H., Najafi A., Keykhae M., Zolfaghari Emameh R., Falak R. Immunopathological similarities between COVID-19 and influenza: Investigating the consequences of co-infection. *Microb. Pathog.* 2021; 152: 104554. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104554>
4. Chang D., Dela Cruz C., Sharma L. Beneficial and detrimental effects of cytokines during Influenza and COVID-19. *Viruses.* 2024; 16(2): 308. <https://doi.org/10.3390/v16020308>
5. Pacheco-Hernández L.M., Ramírez-Noyola J.A., Gómez-García I.A., Ignacio-Cortés S., Zúñiga J., Choreño-Parra J.A. Comparing the cytokine
6. Зайцева Н.В., Май И.В., Рейс Ж., Спенсер П.С., Кирьянов Д.А., Камалдинов М.Р. К оценке дополнительной заболеваемости населения COVID-19 в условиях загрязнения атмосферного воздуха: методические подходы и некоторые практические результаты. *Анализ риска здоровью.* 2021; (3): 14–28. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.3.02> <https://elibrary.ru/ulmefu>
7. Долгих О.В., Никоншина Н.А. Риск формирования дисбаланса популяционного состава лимфоцитов и специфической сенсибилизации у детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в Арктической зоне России. *Анализ риска здоровью.* 2023; (4): 68–75. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.4.06> <https://elibrary.ru/r1mmrl>

References

- storms of COVID-19 and pandemic Influenza. *J. Interferon Cytokine Res.* 2022; 42(8): 369–92. <https://doi.org/10.1089/jir.2022.0029>
6. Zaitseva N.V., May I.V., Reis J., Spencer P., Kiryanov D.A., Kamaltdinov M.R. On estimating the additional incidence of COVID-19 among populations exposed to polluted ambient air: methodical approaches and some practical results. *Health Risk Analysis.* 2021; (3): 14–28. <https://doi.org/10.2166/health.risk/2021.3.02.en> <https://elibrary.ru/ukcwgw>
 7. Loaiza-Ceballos M.C., Marin-Palma D., Zapata W., Hernandez J.C. Viral respiratory infections and air pollutants. *Air Qual. Atmos. Health.* 2022; 15(1): 105–14. <https://doi.org/10.1007/s11869-021-01088-6>
 8. Weaver A.K., Head J.R., Gould C.F., Carlton E.J., Remais J.V. Environmental factors influencing COVID-19 incidence and severity. *Annu. Rev. Public Health.* 2022; 43: 271–91. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-052120-101420>
 9. Monoson A., Schott E., Ard K., Kilburg-Basnyat B., Tighi R.M., Pannu S., et al. Air pollution and respiratory infections: the past, present, and future. *Toxicol. Sci.* 2023; 192(1): 3–14. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad003>
 10. Rzymski P., Poniedziąłek B., Rosińska J., Rogalska M., Zarębska-Michaluk D., Rorat M., et al. The association of airborne particulate matter and benzo[a]pyrene with the clinical course of COVID-19 in patients hospitalized in Poland. *Environ. Pollut.* 2022; 306: 119469. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119469>
 11. Bukowska B., Mokra K., Michałowicz J. Benzo[a]pyrene – environmental occurrence, human exposure, and mechanisms of toxicity. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(11): 6348. <https://doi.org/10.3390/ijms23116348>
 12. Dolgikh O.V., Nikonorina N.A. The risk of imbalance in the population composition of lymphocytes and specific sensitization in children living under exposure to airborne benzo(a)pyrene in the Arctic zone of Russia. *Health Risk Analysis.* 2023; (4): 68–75. <https://doi.org/10.2166/health.risk/2023.4.06.eng> <https://elibrary.ru/rfmmr1>
 13. Liu W., Zhao Y., Fan J., Shen J., Tang H., Tang W., et al. Smoke and spike: benzo[a]pyrene enhances SARS-CoV-2 infection by boosting NR4A2-induced ACE2 and TMPRSS2 expression. *Adv. Sci. (Weinh.)*. 2023; 10(26): e2300834. <https://doi.org/10.1002/advs.202300834>
 14. Schmidt J.R., Haupt J., Riemschneider S., Kämpf C., Löffler D., Blumert C., et al. Transcriptomic signatures reveal a shift towards an anti-inflammatory gene expression profile but also the induction of type I and type II interferon signaling networks through aryl hydrocarbon receptor activation in murine macrophages. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1156493. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1156493>
 15. Yu Y.Y., Jin H., Lu Q. Effect of polycyclic aromatic hydrocarbons on immunity. *J. Transl. Autoimmun.* 2022; 5: 100177. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2022.100177>
 16. Fueldner C., Kohlschmidt J., Riemschneider S., Schulze F., Zoldan K., Esser C., et al. Benzo(a)pyrene attenuates the pattern-recognition-receptor induced proinflammatory phenotype of murine macrophages by inducing IL-10 expression in an aryl hydrocarbon receptor-dependent manner. *Toxicology.* 2018; 409: 80–90. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.07.011>
 17. Bock K.W. Aryl hydrocarbon receptor (AHR)-mediated inflammation and resolution: Non-genomic and genomic signaling. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 182: 114220. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114220>
 18. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm – The common denominator and the lessons to be learned. *Clin. Immunol.* 2021; 223: 108652. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108652>
 19. Chóreño-Parra J.A., Jiménez-Álvarez L.A., Cruz-Lagunas A., Rodríguez-Reyna T.S., Ramírez-Martínez G., Sandoval-Vega M., et al. Clinical and immunological factors that distinguish COVID-19 from pandemic Influenza A (H1N1). *Front. Immunol.* 2021; 12: 593595. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.593595>
 20. Essa S., Shamsah M., Alsarraf A.H., Esmaili A., Al-Shammasi A., Raghupathy R. Influence of SARS-CoV-2 infection on cytokine production by mitogen-stimulated peripheral blood mononuclear cells and neutrophils in COVID-19 intensive care unit patients. *Microorganisms.* 2022; 10(11): 2194. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112194>
 21. Mudd P.A., Crawford J.C., Turner J.S., Souquette A., Reynolds D., Bender D., et al. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. *Sci. Adv.* 2020; 6(50): eabe3024. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe3024>
 22. Zsichla L., Müller V. Risk factors of severe COVID-19: a review of host, viral and environmental factors. *Viruses.* 2023; 15(1): 175. <https://doi.org/10.3390/v15010175>

Сведения об авторах

Зайцева Нина Владимировна, академик РАН, доктор мед. наук, профессор, научный руководитель ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь, Россия. E-mail: znv@fcrisk.ru

Старкова Ксения Геннадьевна, канд. биол. наук, зав. лаб. иммунологии и аллергологии ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь, Россия. E-mail: skg@fcrisk.ru

Долгих Олег Владимирович, доктор мед. наук, профессор, зав. отд. иммунобиологических методов диагностики, ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь, Россия. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Ширинкина Алиса Сергеевна, науч. сотр. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь, Россия. E-mail: shirinkina.ali@yandex.ru

Information about the authors

Nina V. Zaitseva, DSc (Medicine), Professor, Academician of the RAS, Scientific Director of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145> E-mail: znv@fcrisk.ru

Ksenia G. Starkova, PhD (Biology), head of the Laboratory of immunology and allergology, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5162-9234> E-mail: skg@fcrisk.ru

Oleg V. Dolgikh, DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>

Alisa S. Shirinkina, researcher of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7166-2448> E-mail: shirinkina.ali@yandex.ru