



Долгих О.В., Никоношина Н.А.

Особенности экспрессии мембранных лимфоцитарных кластеров CD11a⁺ и CD309⁺ как маркёров эффекта в сочетанных условиях экспозиции бенз(а)пиреном и воздействия холодового фактора на экспериментальных моделях *in vivo*

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Изучение особенностей экспрессии маркёров CD11a⁺ и CD309⁺ в сочетанных условиях воздействия бенз(а)пирена и холодового стресса в эксперименте *in vivo* актуально в аспекте моделирования вероятных эффектов и верификации механизмов формирования нарушений процессов иммунорегуляции эндотелиальной функции, обусловленных биоэкспозицией бенз(а)пиреном, на северных территориях.

Материалы и методы. Субхронический эксперимент *in vivo* выполнен с использованием 48 нелинейных лабораторных мышей, разделённых по условиям факторной нагрузки на четыре группы (пероральная биоэкспозиция бенз(а)пиреном в среднесуточной дозе 0,175 мкг/кг в день; холодового фактор — среднесуточная температура воздуха плюс 9,9 ± 2,6 °C). Определение содержания CD11a⁺- и CD309⁺-лимфоцитов выполняли методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты. Результаты пероральной субхронической биоэкспозиции бенз(а)пиреном в дозе 0,175 мкг/кг в день и условия холодового стресса в эксперименте *in vivo* позволили установить гиперэкспрессию CD309⁺-лимфоцитов на фоне снижения содержания CD11a⁺-клеток (OR = 5–22,5; RR = 2,63–4,2; p = 0,001–0,042). Повышение содержания CD309⁺-лимфоцитов на 62% относительно контроля преимущественно ассоциируется с биоэкспозицией бенз(а)пиреном (OR = 11,25 (1,65–76,85); RR = 2,86 (1,2–6,86); p = 0,026), тогда как снижение содержания CD11a⁺-лимфоцитов — с условиями холодового стресса (OR = 11 (1,77–68,35); RR = 3,5 (1,22–10,05); p = 0,001). Сочетанное воздействие бенз(а)пирена и холодового фактора формирует синергические, более чем аддитивные эффекты со стороны клеточного иммунного профиля (OR = 14,67–22,5; RR = 3,15–4,2; p = 0,001–0,042).

Ограничения исследования связаны с количественными параметрами выборок, выбранными факторами экспозиции, необходимостью последующего подтверждения полученных результатов.

Заключение. Идентифицированный на моделях *in vivo* дисбаланс адаптивного клеточного иммунного профиля (активация CD309⁺, дефицит CD11a⁺) отражает запуск негативных сценариев воспалительно-пролиферативных процессов, ассоциированных с развитием болезней системы кровообращения, что позволяет верифицировать механизмы формирования холодового и химического (бенз(а)пирен) стресса и рекомендовать лимфоцитарные кластеры CD11a⁺ и CD309⁺ в качестве маркёров эффекта биоэкспозиции бенз(а)пиреном на северных территориях.

Ключевые слова: бенз(а)пирен; холодовый стресс; лимфоциты; мыши; иммунный профиль; эксперимент *in vivo*

Соблюдение этических стандартов. Исследование выполнено с соблюдением требований Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или иных научных целях (ETS № 123), и этического комитета ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора (протокол заседания № 2 от 17.01.2022 г.).

Для цитирования: Долгих О.В., Никоношина Н.А. Особенности экспрессии мембранных лимфоцитарных кластеров CD11a⁺ и CD309⁺ как маркёров эффекта в сочетанных условиях экспозиции бенз(а)пиреном и воздействия холодового фактора на экспериментальных моделях *in vivo*. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(4): 459–462. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-4-459-462> <https://elibrary.ru/iawdga>

Для корреспонденции: Никоношина Наталья Алексеевна, e-mail: nat08.11@yandex.ru

Участие авторов: Долгих О.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Никоношина Н.А. — сбор и обработка материала, написание текста. 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 финансовой поддержки.

Поступила: 17.02.2025 / Поступила после доработки: 06.03.2025 / Принята к печати: 26.03.2025 / Опубликовано: 30.04.2025

Oleg V., Dolgikh, Natalya A. Nikonoshina

Expression of CD11a⁺ and CD309⁺ membrane lymphocyte clusters as biomarkers of the effect of combined exposure to benzo(a)pyrene and cold factor in experimental *in vivo* models

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

ABSTRACT

Introduction. It is relevant to investigate expression of CD11a⁺ and CD309⁺ markers under combined exposure to benzo(a)pyrene and cold factor in an *in vivo* experiment in terms of modelling likely effects and verifying mechanisms of the developing of disorders of endothelial immune regulation caused by biological exposure to benzo(a)pyrene in northern areas.

Materials and methods. An *in vivo* subchronic experiment was performed using forty eight nonlinear laboratory mice divided into 4 groups according to the conditions of factor loading (oral biological exposure to benzo(a)pyrene at an average daily dose of 0.175 mcg/kg-day; exposure to cold, average daily air temperature 9.9 ± 2.6 °C). The content of CD11a⁺ and CD309⁺ lymphocytes was determined by flow cytometry.

Results. The results of oral subchronic biological exposure to benzo(a)pyrene at a dose of 0,175 µg/kg×day under cold stress in an *in vivo* experiment made it possible to establish CD309⁺ lymphocytes overexpression against the background of CD11a⁺ cells decrease (OR=5.00–22.50; RR=2.63–4.20; p=0.001–0.042). An increase in CD309⁺ lymphocytes content by 62% relative to the control is mainly associated with biological exposure to benzo(a)pyrene

($OR=11.25$ ($1.65-76.85$); $RR=2.86$ ($1.20-6.86$); $p=0.026$) while a decrease in $CD11a^+$ lymphocyte content is associated with cold stress ($OR=11.00$ ($1.77-68.35$); $RR=3.50$ ($1.22-10.05$), $p=0.001$). Combined exposure to benzo(a)pyrene and cold forms synergistic, more than additive effects in the cellular immune profile ($OR=14.67-22.50$; $RR=3.15-4.20$; $p=0.001-0.042$).

Limitations. The limitations are related to quantitative parameters of the sample, limited choice of exposure factors, and the need for subsequent confirmation of obtained results.

Conclusion. Thus, the imbalance of adaptive cellular immune profile identified in *in vivo* models ($CD309^+$ activation, $CD11a^+$ deficiency) reflects the launch of negative inflammatory and proliferative scenarios associated with cardiovascular diseases. This makes it possible to verify mechanisms of cold and chemical (benzo(a)pyrene) stress formation and recommend $CD11a^+$ and $CD309^+$ lymphocyte clusters to be used as biomarkers of the effect for biological exposure to benzo(a)pyrene in northern areas.

Keywords: benzo(a)pyrene; cold stress; lymphocytes; mice; immune profile; *in vivo* experiment

Compliance with ethical standards. The study was conducted in compliance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No. 123) and the Local Ethics Committee of the Federal Research Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (The meeting protocol No. 2 dated January 17, 2022).

For citation: Dolgikh O.V., Nikonoshina N.A. Expression of $CD11a^+$ and $CD309^+$ membrane lymphocyte clusters as biomarkers of the effect of combined exposure to benzo(a)pyrene and cold factor in experimental *in vivo* models. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2025; 104(4): 459–462. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-4-459-462> <https://elibrary.ru/iawdga> (In Russ.)

For correspondence: Natalya A. Nikonoshina, e-mail: nat08.11@yandex.ru

Contribution: Dolgikh O.V. — study concept and design, editing the text; Nikonoshina N.A. — data collection and analysis, writing the text. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and for the approval of its final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: February 17, 2024 / Revised: March 6, 2024 / Accepted: March 26, 2025 / Published: April 30, 2025

Введение

Бенз(а)пирен — один из наиболее распространённых гетероциклических ароматических углеводородов окружающей среды, который вместе с твёрдыми частицами из атмосферного воздуха поступает в почвенные слои и поверхностные водоёмы. Это соединение обладает иммуно-токсическими и канцерогенными свойствами, индуцирует дисбаланс пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, сопряжённый с окислительным стрессом [1, 2]. Известно, что изменённый климатический режим конкретных территорий способен модулировать токсические эффекты гетероциклических ароматических углеводородов. Так, сочетанное воздействие средовых химических факторов и холодового стресса на северных территориях индуцирует более выраженные нарушения здоровья населения даже при низкоуровневой экспозиции загрязняющими веществами, что может быть связано с дополнительными дезадаптационными эффектами длительного воздействия низкотемпературного фона окружающей среды [3, 4].

Адаптация к холодовому стрессу у теплокровных организмов, в том числе человека, требует дополнительных энергетических затрат, связанных с перераспределением энергетических ресурсов на выработку тепла и поддержание постоянной температуры тела в условиях пониженной температуры окружающей среды [5]. Так, воздействие низкотемпературного фона обуславливает угнетение пролиферации Т-лимфоцитов миелоидными клетками-супрессорами на фоне усиления передачи сигналов β -адренергическими рецепторами [6]. Кроме того, понижение температуры воздуха индуцирует активацию бурой жировой ткани у мышей, что сопровождается гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов MCP1, TNF α , IL-1 β и IL-6, обладающих пирогенными свойствами [7, 8]. В случае острого холодового стресса также наблюдается снижение уровня секреции IL-2, IL-4, IFN γ , IL-12 спленоцитами и повышение уровня продукции противовоспалительного цитокина IL-10 макрофагами мыши *in vitro*, сопряжённое с выраженной и стойкой гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК), что может лежать в основе угнетения иммунных реакций [9].

Следовательно, иммунная система крайне чувствительна как к экспозиции средовыми химическими факторами, так и к воздействию низких температур. При этом изменения клеточного иммунного ответа по критерию экспрессии мембранных кластеров клеточной дифференцировки, включая молекулы адгезии $CD11a^+$ и рецептора $CD309^+$ могут быть информативными маркерами нарушений процессов пролиферации, дифференциации, миграции и активации имму-

ноцитов в условиях экспозиции бенз(а)пиреном, усугубляющихся при воздействии холодового фактора.

Таким образом, изучение механизмов развития адаптивных эффектов на экспериментальных моделях чувствительных кластеров клеточной дифференцировки (на примере $CD11a^+$ и $CD309^+$) является актуальной задачей для оценки сочетанного воздействия бенз(а)пирена и холодового фактора и разработки профилактических мероприятий по снижению вреда для здоровья населения северных территорий.

Цель работы — оценить в эксперименте *in vivo* особенности экспрессии ассоциированных с формированием эндотелиальных воспалительно-пролиферативных процессов мембранных кластеров $CD11a^+$ - и $CD309^+$ -лимфоцитов мыши как ранних признаков болезней системы кровообращения в сочетанных условиях экспозиции бенз(а)пиреном и воздействия холодового фактора.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование *in vivo* выполнено на 48 разнородных нелинейных лабораторных мышах (масса тела 20–25 г), которые были разделены на четыре группы: три группы наблюдения и одна контрольная. В группе наблюдения 1 ($n = 12$, 6 самцов и 6 самок) мыши подвергались пероральной экспозиции бенз(а)пирена в стандартных условиях вивария со средней температурой воздуха плюс $23,6 \pm 3,1$ °C. Группу наблюдения 2 ($n = 12$, 6 самцов и 6 самок) содержали в условиях холодового стресса при температуре воздуха плюс $9,9 \pm 2,6$ °C. В группе наблюдения 3 ($n = 10$, 6 самцов и 4 самки) животные подвергались воздействию бенз(а)пирена в условиях холодового стресса. Животные контрольной группы ($n = 14$, 6 самцов и 8 самок) содержались в стандартных условиях вивария. Всех животных содержали при естественном освещении (12 ч свет и 12 ч темнота), они получали стандартный корм и воду без ограничений, самок и самцов содержали раздельно. Субхроническая пероральная экспозиция бенз(а)пиреном мышей в группах 1 и 3 выполнялась путём внутрижелудочного введения через зонд 0,5 мл суспензии бенз(а)пирена (ТСО 7515–98) (ООО «Экротекс», Россия) на основе изотонического раствора хлорида натрия в среднесуточной дозе 0,175 мкг/кг в день (концентрация 7 мкг/л) один раз в сутки в течение 21 дня [10, 11]. Концентрация подобрана экспериментально с определением жизнеспособности клеток в тесте с трипановым синим на культуре лимфоцитов. По завершении экспозиции у всех мышей осуществляли забор крови из подязычной вены.

Содержание CD11a⁺- и CD309⁺-лимфоцитов у линейных мышей в условиях биоэкспозиции бенз(а)пиреном и холодовым фактором в эксперименте**CD11a⁺- and CD309⁺-lymphocytes content under combined biological exposure to benzo(a)pyrene and cold in an in vivo experiment**

Показатель Index		Контрольная группа Control group <i>n</i> = 14	Бенз(а)пирен 0.175 мкг/кг в день Benzo(a)pyrene 0.175 µg/kg · day <i>n</i> = 12	Холодовой стресс плюс 9.9 ± 2.6 °C Cold stress 9.9 ± 2.6 °C <i>n</i> = 12	Бенз(а)пирен 0.175 мкг/кг в день + холодовой стресс плюс 15.1 ± 2.6 °C Benzo(a)pyrene 0.175 µg/kg · day + cold stress 9.9 ± 2.6 °C <i>n</i> = 12
CD11a ⁺ - лимфоциты, % CD11a ⁺ - lymphocytes, %	<i>X</i> ± <i>SE</i>	4.359 ± 0.829	2.145 ± 0.571	0.707 ± 0.097	0.560 ± 0.068
	<i>p</i>	—	0.039	0.001	0.001
	<i>OR</i> (95% CI)	—	9.78 (1.55–61.65)	11.00 (1.77–68.35)	14.67(1.97–109.21)
	<i>RR</i> (95% CI)	—	3.39 (1.17–9.86)	3.50 (1.22–10.05)	4.20 (1.51–11.70)
CD309 ⁺ - лимфоциты, % CD309 ⁺ - lymphocytes, %	<i>X</i> ± <i>SE</i>	1.693 ± 0.333	2.745 ± 0.290	1.964 ± 0.305	3.303 ± 0.665
	<i>p</i>	—	0.026	0.554	0.042
	<i>OR</i> (95% CI)	—	11.25 (1.65–76.85)	5.00 (0.94–26.53)	22.50 (2.11–240.49)
	<i>RR</i> (95% CI)	—	2.86 (1.20–6.86)	2.63 (1.08–6.39)	3.15 (1.34–7.40)

Содержание CD11a⁺- и CD309⁺-лимфоцитов определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием панели меченых моноклональных антител к соответствующим CD-рецепторам (Becton Dickinson, США) на приборе FACSCalibur (Becton Dickinson, США), применяли универсальную программу CellQuestPro.

Статистическую обработку данных проводили посредством однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, выполненного с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Результаты исследования представлены в виде среднего арифметического (*X*) и стандартной ошибки (*SE*). Характер распределения данных анализировали с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Для оценки уровня достоверности различий множественного сравнения применяли критерии Тьюки – Крамера и Данна. Для оценки связи изменения содержания CD11a⁺- и CD309⁺-лимфоцитов в крови мышей при воздействии бенз(а)пирена и холодового стресса рассчитывали отношение шансов (*OR*), относительный риск (*RR*) и их 95%-е доверительные интервалы (95% CI). Различия между выборками считали достоверными при *p* < 0,05.

Результаты

Результаты пероральной субхронической экспозиции бенз(а)пиреном в среднесуточной дозе 0,175 мкг/кг в день в условиях экспериментального исследования *in vivo* показали достоверное угнетение экспрессии CD11a⁺-лимфоцитов в два раза относительно контрольной группы, в то время как при воздействии холодового фактора – в 6,2 раза по отношению к контрольным значениям (*p* = 0,001–0,039). При сочетанном воздействии бенз(а)пирена и холодового фактора у мышей наблюдается максимальное отклонение данного показателя (в 7,8 раза) от контрольных значений (*p* = 0,001) (см. таблицу).

Содержание лимфоцитов с мембранным CD309⁺-маркером у мышей при пероральной экспозиции бенз(а)пиреном в дозе 0,175 мкг/кг в день превышает аналогичный показатель контрольной группы на 62,1% (*p* = 0,026). Воздействие холодового фактора повышает экспрессию CD309⁺ относительно значений контрольной группы на 16% без достижения уровня достоверности (*p* = 0,554). Биоэкспозиция бенз(а)пиреном в условиях холодового стресса приводит к максимальному достоверному отклонению данного показателя (повышение на 95,1%) относительно значений контрольной группы (*p* = 0,042).

При анализе связи выявленных изменений показателей клеточного иммунного профиля мышей с пероральной экспозицией бенз(а)пиреном в условиях холодового стресса в эксперименте *in vivo* установлено, что повышение содержания CD309⁺-лимфоцитов и снижение фенотипа CD11a⁺-

лимфоцитов ассоциировано как с изолированным воздействием бенз(а)пирена и холодового стресса, так и с сочетанным воздействием данных факторов (*p* < 0,05). Избыточная экспрессия CD309⁺-лимфоцитов у мышей преимущественно ассоциирована с пероральной экспозицией бенз(а)пиреном (*OR* = 11,25 (1,65–76,85); *RR* = 2,86 (1,2–6,86); *p* = 0,026), в то время как снижение содержания CD11a⁺-лимфоцитов – с влиянием холодового фактора (*OR* = 11 (1,77–68,35); *RR* = 23,5 (1,22–10,05); *p* = 0,001).

Обсуждение

Маркёр CD11a⁺ представляет собой α-цепь гетеродимера LFA-1 (αLβ2, CD11a/CD18) и экспрессируется на цитоплазматической мембране лейкоцитов, гемопоэтических стволовых клеток и астроцитов [12, 13]. CD11a⁺ играет важную роль в адгезии лейкоцитов с эндотелиоцитами посредством связывания с хемокинами ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, ICAM-4, ICAM-5 и JAM-A, а также участвует в активации передаче сигналов лимфоцитами, контролирует процессы пролиферации и дифференцировки эффекторных Т-лимфоцитов, регулирует их эффекторные функции [14].

Выявленное на экспериментальной модели *in vivo* снижение содержания CD11a⁺-лимфоцитов в условиях сочетанной с холодовым фактором экспозиции бенз(а)пиреном указывает на признаки угнетения интегринзависимых процессов ранней активации лимфоцитов, что согласуется с результатами других исследований [15].

Мембранный маркёр лимфоцитов CD309⁺, также известный как рецептор фактора роста эндотелия сосудов VEGFR2, рецептор киназного домена вставки KDR у человека или FLK-1 у мышей, является основным рецептором, опосредующим передачу сигнала от лиганда VEGF. VEGFR-2 опосредует различные виды VEGF-зависимой клеточной сигнальной трансдукции, регулирующей выживание, пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, а также повышает проницаемость сосудов [16, 17]. Данный рецептор является важнейшим регулятором физиологического васкулогенеза и ангиогенеза на эмбриональных и постэмбриональных стадиях онтогенеза. Кроме того, VEGF/VEGFR2-сигнальный путь регулирует развитие и функционирование нейронов: в частности, увеличивает кратность разветвления аксонов [18].

Активированный VEGFR-2 играет важную роль в образовании новых кровеносных сосудов при различных патологических состояниях и процессах (заживление ран, ревматоидный артрит, диабетическая ретинопатия, болезнь Альцгеймера, ишемическая болезнь сердца, злокачественные новообразования) [19, 20]. Специфическая гиперэкспрессия VEGF и VEGFR-2 в опухолевых клетках и эндотелиальных клетках вокруг опухоли обуславливает патологический рост

сосудов, снабжающих кислородом и питательными веществами гипоксические участки опухолевых тканей, способствуя росту злокачественной опухоли [21]. Установленное в рамках эксперимента повышенное содержание CD309⁺-лимфоцитов у мышей в условиях биоэкспозиции *in vivo* бенз(а)пиреном, обладающим свойствами канцерогена, может свидетельствовать о риске формирования воспалительных сосудистых нарушений, особенно в сочетании с холодовым стрессом.

Заключение

Пероральная субхроническая экспозиция бенз(а)пиреном в дозе 0,175 мкг/кг в день и условия холодового стресса в эксперименте *in vivo* сопровождаются активацией васкулярных цитокиновых компартментов (CD309⁺-лимфоцитов) и одновременным угнетением экспрессии интегрина рецепторов CD11a⁺-клеток, что способствует формированию воспалительно-пролиферативных процессов, ассоции-

рованных с развитием болезней системы кровообращения. Повышение содержания CD309⁺-лимфоцитов преимущественно ассоциируется с экспозицией бенз(а)пиреном ($OR = 11,25$ (1,65–76,85); $RR = 2,86$ (1,2–6,86); $p = 0,026$), в то время как снижение экспрессии CD11a-лимфоцитов – с условиями холодового стресса ($OR = 11$ (1,77–68,35); $RR = 3,5$ (1,22–10,05); $p = 0,001$). Результаты экспериментального моделирования *in vivo* иммунного профиля (повышение CD309⁺, снижение CD11a⁺) условиями биоэкспозиции бенз(а)пиреном указывают на ранние признаки дисбаланса пролиферации и дифференцировки иммунных клеток, ассоциированных с сосудистыми нарушениями и онкопролиферацией, усугубляющиеся воздействием холодового фактора, что позволяет верифицировать механизмы формирования холодового и химического (бенз(а)пирен) стресса и рекомендовать лимфоцитарные кластеры CD11a⁺ и CD309⁺ в качестве маркеров эффекта биоэкспозиции бенз(а)пиреном на северных территориях.

Литература

(п.п. 1, 2, 5–8, 11–21 см. References)

- Шур П.З., Хасанова А.А., Цинкер М.Ю., Зайцева Н.В. Методические подходы к оценке риска здоровью населения в условиях сочетанного воздействия климатических факторов и обусловленного ими химического загрязнения атмосферы. *Анализ риска здоровью*. 2023; (2): 58–68. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.2.05> <https://elibrary.ru/ebqchy>
- Литовченко О.Г., Гаджибекова Н.Г. Функциональные особенности кардиореспираторной системы пришлого населения, проживающего в районах Крайнего Севера и приравненных к ним местностях (обзор литературы). *Российские биомедицинские исследования*. 2023; 8(3): 36–49. <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.19.40.006>
- Шаравьева И.Л., Гейн С.В. Влияние острого холодового стресса на секрецию IL-2, IL-4, IFN γ , IL-12 на секрецию спленоцитами мыши *in vitro*. *Медицинская иммунология*. 2022; 24(4): 843–8. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IOA-2383> <https://elibrary.ru/jnocij>
- 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): 421–5. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-5-421-425> <https://elibrary.ru/icmpiz>
- Guan S., Huang Y., Feng Z., Xu L., Jin Y., Lu J. The toxic effects of benzo[a]pyrene on activated mouse T cells *in vitro*. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2017; 39(3): 117–23. <https://doi.org/10.1080/08923973.2017.1299173>
- Abd El-Fattah E.E., Abdelhamid A.M. Benzo[a]pyrene immunogenetics and immune archetype reprogramming of lung. *Toxicology*. 2021; 463: 152994. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152994>
- Shur P.Z., Khasanova A.A., Tsinker M.Yu., Zaitseva N.V. Methodical approaches to assessing public health risks under combined exposure to climatic factors and chemical air pollution caused by them. *Health Risk Analysis*. 2023; (2): 58–68. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.2.05> (in Russian)
- Litovchenko O.G., Gadzhibekova N.G. Functional features of the cardiorespiratory system of the alien population living in the regions of the Far North and areas equated to them (literature review). *Rossiiskie biomeditsinskije issledovaniya*. 2023; 8(3): 36–49. <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.19.40.006> (in Russian)
- Ganeshan K., Chawla A. Warming the mouse to model human diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017; 13(8): 458–65. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.48>
- Mohammadpour H., MacDonald C.R., Qiao G., Chen M., Dong B., Hylander B.L., et al. β_2 adrenergic receptor-mediated signaling regulates the immunosuppressive potential of myeloid-derived suppressor cells. *J. Clin. Invest.* 2019; 129(12): 5537–52. <https://doi.org/10.1172/JCI129502>
- Bond L.M., Burhans M.S., Ntambi J.M. Uncoupling protein-1 deficiency promotes brown adipose tissue inflammation and ER stress. *PLoS One*. 2018; 13(11): e0205726. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205726>
- Szentirmai É., Kapás L. Sleep and body temperature in TNF α knockout mice: the effects of sleep deprivation, β_2 -AR stimulation and exogenous TNF α . *Brain Behav. Immun.* 2019; 81: 260–71. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.022>
- Sharaveva I.L., Gein S.V. Influence of acute cold stress on the secretion of IL-2, IL-4, IFN γ , IL-12 *in vivo* by mouse splenocytes. *Meditsinskaya immunologiya*. 2022; 24(4): 843–8. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IOA-2383> <https://elibrary.ru/jnocij> (in Russian)
- Alikina I.N., Dolgikh O.V. Features of the cytokine profile under its modification with technogenic factors in conditions of experiment *in vitro* (on the example of benzo[a]pyrene and SARS-CoV-2 vaccine antigen). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(5): 421–5. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-5-421-425> <https://elibrary.ru/icmpiz> (in Russian)
- Bouayed J., Bohn T., Tybl E., Kiemer A.K., Soulimani R. Benzo[a]pyrene-induced anti-depressive-like behaviour in adult female mice: role of monoaminergic systems. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012; 110(6): 544–50. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00853.x>
- Hou L., Yuki K. CD11a regulates hematopoietic stem and progenitor cells. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1219953. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1219953>
- Guerrero-García J.J. The role of astrocytes in multiple sclerosis. *Neurologia*. 2020; 35(6): 400–8. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.07.021>
- Fekadu J., Modlich U., Bader P., Bakhtiar S. Understanding the role of LFA-1 in leukocyte adhesion deficiency type I (LAD I): Moving towards Inflammation? *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(7): 3578. <https://doi.org/10.3390/ijms23073578>
- Lei F., Tian Y., Miao J., Pan L., Tong R., Zhou Y. Immunotoxicity pathway and mechanism of benzo[a]pyrene on hemocytes of *Chlamys farrieri* *in vitro*. *Fish Shellfish Immunol.* 2022; 124: 208–18. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2022.04.009>
- Wang L., Ge H., Peng L., Wang B. A meta-analysis of the relationship between VEGFR2 polymorphisms and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Clin. Cardiol.* 2019; 42(10): 860–5. <https://doi.org/10.1002/clc.23233>
- Marques C.S., Brandão P., Burke A.J. Targeting vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2): Latest insights on synthetic strategies. *Molecules*. 2024; 29(22): 5341. <https://doi.org/10.3390/molecules29225341>
- Luck R., Urban S., Karakatsani A., Harde E., Sambandan S., Nicholson L., et al. VEGF/VEGFR2 signaling regulates hippocampal axon branching during development. *Elife*. 2019; 8: e49818. <https://doi.org/10.7554/eLife.49818>
- Wang X., Bove A.M., Simone G., Ma B. Molecular bases of VEGFR-2-mediated physiological function and pathological role. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 599281. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.599281>
- Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell. Mol. Life Sci.* 2020; 77(9): 1745–70. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03351-7>
- Prasad C.B., Singh D., Pandey L.K., Pradhan S., Singh S., Narayan G. VEGF α /VEGFR2 autocrine and paracrine signaling promotes cervical carcinogenesis via β -catenin and snail. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2022; 142: 106122. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2021.106122>

Сведения об авторах

Долгих Олег Владимирович, доктор мед. наук, профессор, зав. отд. иммунобиологических методов диагностики, ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Никоношина Наталья Алексеевна, науч. сотр. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: nat08.11@yandex.ru

Information about the authors

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

Natalya A. Nikonoshina, researcher of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods of Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7271-9477> E-mail: nat08.11@yandex.ru