

УДК 616.248:616-092.11:616-097

Эндотоксин и астма: друзья или враги?

Белоглазов В.А.¹, Попенко Ю.О.¹, Гордиенко А.И.¹, Туманова Е.Л.²

¹ Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

295000, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Эндотоксин (ЭТ), или липополисахарид (ЛПС) грамотрицательной микрофлоры, в зависимости от условий воздействия на организм способен либо снижать риск развития аллергических заболеваний и бронхиальной астмы (БА), либо быть фактором патогенеза, утяжеляющего течение БА. ЭТ окружающей среды может препятствовать формированию БА, снижать гиперреактивность бронхов, воспаление дыхательных путей и уровень IgE-антител путем стимуляции T1- и торможения T2-иммунного ответа. Протективный эффект ЭТ по отношению к развитию БА может отменяться антропогенным загрязнением окружающей среды промышленными и бытовыми отходами, качественным и количественным нарушением микробиоценозов, ассоциированных со слизистыми оболочками, а также генетическими, эпигенетическими и метаболомными особенностями, определяющими интегральный ответ организма на ЭТ. Патогенетический эффект ЭТ при БА связан с участием ЭТ в формировании хронического воспаления. Потенциально ЭТ может быть фактором патогенеза всех известных эндотипов и фенотипов БА. Известные на сегодняшний день способы снижения негативного воздействия ЭТ на организм больного БА с позиций доказательной медицины имеют ограниченную эффективность и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: эндотоксин; липополисахарид; бронхиальная астма; патогенез; воспаление.

Для цитирования: Белоглазов В.А., Попенко Ю.О., Гордиенко А.И., Туманова Е.Л. Эндотоксин и астма: друзья или враги? Патогенез. 2020; 18(1): 17-28.

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.17-28

Для корреспонденции: Белоглазов Владимир Алексеевич, e-mail: biloglazov@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 06.12.2019.

Endotoxin and asthma: friends or foes?

Beloglazov V.A.¹, Popenko Yu.O.¹, Gordienko A.I.¹, Tumanova E.L.²

¹ S.I. Georgievsky Medical Academy of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Lenina Blvd. 5/7, Simferopol 295000, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova Str. 1, Moscow 117997, Russian Federation

The role of endotoxin (ET) depends on the conditions of the body exposure. ET or lipopolysaccharide (LPS) of gram-negative flora is able either to be protective from the risk of allergic diseases and asthma, or to perform as a pathogenetic factor to aggravate the course of asthma. Environmental ET can inhibit development of asthma, reduce bronchial hyperactivity and airway inflammation, decrease IgE by stimulating the T1 immune response and inhibiting T2. The ET protection from the development of asthma may be abolished by anthropogenic pollution of the environment with industrial and household wastes; qualitative and quantitative disruption of macro- and microbiocenoses, immune systems associated with mucous membranes; and various genetic, epigenetic, and metabolic determinants of the body response to ET. The pathogenic effect of ET in asthma is related with the pro-inflammatory effect of ET on the development of chronic inflammation. ET may contribute to the pathogenesis of all known asthma endotypes and phenotypes. The efficacy of methods for reducing the effect of ET on asthma is limited, and these methods require further research.

Keywords: endotoxin; lipopolysaccharide; bronchial asthma, inflammation.

For citation: Beloglazov V.A., Popenko Yu.O., Gordienko A.I., Tumanova E.L. [Endotoxin and asthma: friends or foes?]. Patogenez [Pathogenesis]. 2020; 18(1): 17-28. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.17-28

For correspondence: Beloglazov Vladimir Alexeevich, e-mail: biloglazov@mail.ru

Funding. The study has no sponsorship.

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

Accepted: 06.12.2019.

Введение

Сама по себе бронхиальная астма (БА) является чрезвычайно актуальной медицинской проблемой в силу наибольшей распространенности этой патологии среди хронических болезней внутренних органов, выраженным ростом заболеваемости во всех возрастных группах (в среднем на 12,6% за последние 25 лет) и высокой социально-экономической значимостью [1].

Важной особенностью современной медицины является переход от стандартизированной к персонализированной терапии. Этот переход невозможен без глубокого изучения патогенетических особенностей многообразия фенотипов и, по крайней мере, двух эндотипов астмы (с доминированием T2-опосредованного воспаления и без такового), которые лежат в основе патогенеза БА как гетерогенного заболевания [2]. Последние два десятилетия характеризовались повышенным интересом исследователей к проблеме влияния бактериальных эндотоксинов (ЭТ), или липополисахаридов (ЛПС), на формирование БА и ее различных фенотипов. В этом взаимодействии проявляется дуализм ЭТ - мощного иммуностропного и, вместе с тем, флогогенного фактора, индуктора синтеза широкого спектра провоспалительных медиаторов.

ЭТ благодаря чрезвычайно высокой химической стабильности широко распространен в окружающей среде и его воздействие на организм человека определяется, как минимум, двумя векторами. Первый из них - ингаляционный, который связан с ЭТ, содержащимся в воздухе жилых и производственных помещений, в домашней пыли. Второй - энтеральный, он обусловлен ЭТ, содержащимся в питьевой воде и продуктах питания, а также и микробиоты желудочно-кишечного тракта, особенно его дистальных отделов. В условиях патологии важным источником поступления ЭТ в организм могут быть и очаги грамотрицательной инфекции.

Протективный эффект ЭТ по отношению к развитию БА и аллергических заболеваний

Потенциальной роли ЭТ в снижении риска развития аллергических заболеваний и БА посвящена так называемая «гигиеническая гипотеза». David Strachan в 1989 году впервые выдвинул предположение о том, что увеличение числа аллергических заболеваний напрямую связано с сокращением контактов человека с инфекционными агентами [3]. Данная гипотеза в настоящее время подтверждена многочисленными эпидемиологическими исследованиями по изучению распространенности аллергических заболеваний. Полученные данные свидетельствуют о том, что люди, проживающие в сельской местности, реже страдают аллергическими заболеваниями и БА по сравнению с жителями городов. Это обусловлено более высоким содержанием ЭТ в окружающей среде и домашней пы-

ли, что в свою очередь связано со спецификой сельскохозяйственной деятельности [4]. Так, в исследовании Stein с соавт. [5] было показано, что у выходцев из центральной Европы гуттеритов, хозяйственная деятельность которых относится к высокоиндустриальному типу сельскохозяйственного производства, распространенность БА в пять раз чаще, чем у генетически близких амишей, практикующих традиционный тип сельского хозяйства. При этом у амишей концентрация ЭТ в домашней пыли была в 6,8 раз выше, чем у гуттеритов.

ЭТ окружающей среды может препятствовать формированию БА, снижать гиперреактивность бронхов, воспаление дыхательных путей и уровень IgE в крови путем стимуляции Th1- и торможения Th2-типа иммунного ответа [5, 6, 7]. Изменение термина Th1 и Th2 на соответственно T1 и T2 связано с тем обстоятельством, что в формировании иммунного ответа принимают участие не только клетки приобретенного иммунитета (Т-хелперные лимфоциты), но и клетки врожденного иммунитета (лимфоидные клетки 1, 2 и 3 типов и другие) [2].

Более низкая распространенность атопии и БА у детей сельских регионов может быть связана с постоянным и интенсивным воздействием различных микробных продуктов, включая ЭТ, во время беременности и раннего периода постнатального развития [8]. Согласно экспериментальным данным, пренатальное введение грамотрицательных бактерий *Acinetobacter Iwoffii F78* предотвращает развитие аллергического T2-фенотипа у потомства, и этот эффект приводил к протекции развития БА у потомства путем эпигенетической регуляции, и зависел от ацетилирования гистона 4, экспрессии интерферона- γ (ИНФ и промотора IFNG CD4+ Т-клеток) [9]. В эксперименте была показана индукция неспецифической толерантности при контакте с микробными продуктами во время беременности или раннего младенчества, что может стать одним из наиболее перспективных путей борьбы с растущей распространенностью БА и аллергических заболеваний [10]. Вместе с тем проведенные исследования иммуномодулирующих эффектов бактериальных лизатов или пробиотиков продемонстрировали их ограниченную эффективность [11, 12].

В работах многих авторов, изучавших синтез цитокинов мононуклеарными клетками (МНК) периферической крови, было зарегистрировано, что МНК детей, которые проживали на сельскохозяйственных фермах, продуцировали более высокие уровни Th1 цитокинов (ИНФ- γ) и цитокина иммунорегуляторных клеток - интерлейкина (ИЛ) 10, ИЛ-12 и ИНФ- γ , чем МНК периферической крови городских детей [13, 14]. При этом были выявлены отрицательные корреляционные связи между воздействием нескольких факторов фермерского хозяйства и ЭТ-индуцированной секрецией таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухолей α (ФНО- α), ИЛ-1 β . Авторы

исследования указывают на то, что в основе формирования механизмов толерантности иммунной системы, в том числе и к различным аллергенам, может лежать снижение ответа при стимуляции ЭТ на продукцию ФНО- α [14].

Отмена протективного действия ЭТ на развитие БА и аллергии

Антропогенные факторы окружающей среды (бытовые и промышленные отходы; изменения питания и образа жизни населения; урбанизация; бесконтрольное применение antimикробных препаратов и т.п.) оказывают выраженное воздействие на иммунную систему человека, включая иммунную систему слизистых оболочек: с одной стороны, это ведет к качественным и количественным нарушениям микробиоценозов; с другой - к изменению взаимоотношений симбиотной микрофлоры и организмом хозяина. При разработке превентивных методик использования ЭТ на формирование аллергических реакций следует принимать во внимание сведения о том, что некоторые факторы окружающей среды блокируют протективный эффект ЭТ. Различные соединения, которые загрязняют окружающую среду, могут отменять эффекты ЭТ как фактора профилактики развития аллергических заболеваний. Из литературных данных известно, что такие загрязнители, как табачный дым [15], летучие органические соединения [16], частицы выхлопа дизельного топлива [17], вторичные метаболиты плесневых грибов или микотоксины [18] увеличивают аллергический иммунный ответ на ЭТ. Также имеются сообщения о том, что пренатальное воздействие загрязнителей воздушной среды или табачного дыма могут вызывать эпигенетические изменения, включая метилирование ДНК и ацетилирование гистонов [19].

В исследовании Reiprich и соавт. [20], посвященном изучению воздействия загрязняющих веществ на модель овальбумин (OVA)-индуцированной астмы пренатально и на потомство при воздействии ЭТ, были зарегистрированы следующие факты. Астма-протективные эффекты при пренатальном влиянии ЭТ уменьшались под действием моноклональных антител, которые блокировали ИНФ- γ , и полностью ингибировались под воздействием частичек сжигания дизельного топлива и микотоксинов. Это проявлялось в развитии гиперреактивности дыхательных путей, увеличении воспаления в дыхательных путях, росте количества эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), повышении концентрации сывороточного IgE, специфичного к OVA, а также в увеличении секреции Th2 цитокинов ИЛ-13 и ИЛ-5. Все перечисленные выше изменения указывали на регуляторный эффект ИНФ- γ в этой модели [20]. Уменьшение протективных свойств ЭТ под влиянием микотоксинов и ингаляции частичек сжигания дизельного топлива снижалось при симультантном применении антиоксидантов

(N-ацетилцистеина), что подтверждает снижение воспаления в дыхательных путях, количества эозинофилов в БАЛ и уровней общего и специфического IgE, а также снижение T2 цитокинов у мышей, иммунизированных OVA. Полученные данные свидетельствуют о том, что эффекты загрязняющих веществ часто опосредуются индукцией окислительного стресса. Следует отметить, что терапия только антиоксидантами не оказывала значимое влияние на продукцию провоспалительных цитокинов и степень локального воспаления. Таким образом, в перспективе можно рассматривать вопрос о возможности сочетанного использования бактериальных лизатов и препаратов, обладающих антиоксидативными свойствами. Исследование Reiprich и соавт. впервые продемонстрировало, что ЭТ может стимулировать эпигенетические изменения на промоторе ИНФ- γ , которые отменялись под влиянием частичек дизельного топлива и микотоксинов [20].

Более того, ингаляция ультрадисперсных частичек сгорания топлива (AMP) совместно с ЭТ в эксперименте приводило к обструкции дыхательных путей, эозинофилии, которые зависели от активации Toll-подобных рецепторов 4 типа (TLR-4); к усиленному рекрутированию активированных макрофагов в легких и продукции ФНО- α , независимыми от экспрессии TLR-4 (у мышей, нокаутированных по TLR-4). Авторы делают предположение о том, что рецепция комплекса ЭТ+AMP может осуществляться scavenger-рецепторами, включая рецепторы нуклеотид-связывающего домена олигомеризации (NOD) в составе клеточных инфламасом. Shi с соавт. [21] показали, что связывание ЭТ с каспазой 11 являлось определяющим фактором для этого процесса. Доказано, что ЭТ в комплексе с AMP трансформировался в более сильный индуктор аллергического воспаления в дыхательных путях, чем просто ЭТ [22].

Протективный эффект ингаляционного ЭТ и продукция эпителием бронхов убиквитин модифицирующего фермента A20

Несмотря на важность системных иммунных механизмов в патогенезе аллергического воспаления, особое внимание исследователей привлекают локальные механизмы его формирования. Согласно данным Schuijs с соав. [6], критическим местом действия ЭТ является слизистая оболочка дыхательных путей. В эксперименте эти исследователи показали, что превентивная ингаляция ЭТ защищает мышей от развития экспериментальной астмы посредством продукции эпителием бронхов убиквитин-модифицирующего фермента A20, который в свою очередь приводит к ослаблению активации NK-kB и высвобождению гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Полиморфизм в гене A20 (Tnfaip3) ассоциировался с повышенным риском астмы и экземы. В другом исследовании выявлены связи

между ингаляционным воздействием ЭТ и меньшим количеством циркулирующих миелоидных дендритных клеток 2 типа, которые связаны с генезом БА [23], что ассоциировалось со снижением синтеза ИЛ-13, стимулированного активными радикалами кислорода и активацией JAK2/STAT6, ингибированием гиперсекреции слизи и экспрессии муцинов (MUC5AC) и с ингибированием гиперреактивности дыхательных путей, вызванной OVA, с уменьшением эозинофилии в БАЛ и уровня специфического IgE в сыворотке крови, зависящими от наличия адаптерных молекул MyD88 и Trif, передающих сигнал от TLR-4 к ядерному фактору NF-κB [5, 24].

Ранее мы уже упоминали о работе Stein с соавт. [5], которые провели комплексное исследование среди генетически близких эмигрантов из Западной Европы, проживающих в сельских регионах США и занимающихся фермерским трудом (амиши и гуттериты). В отличие от гуттеритов, у амишей была чрезмерно выражена экспрессия 18 генов модуля, связанного с продукцией ФНО-α и регуляторного фактора интерферона 7 (IRF7), ключевых белков врожденного иммунитета. Среди генов, наиболее выраженных у детей амишей, был *TNFAIP3*, который кодирует выше упоминаемый эпителиальный убиквитин-модифицирующий фермент A20. В свою очередь у гуттеритов отмечена более высокая экспрессия гена *TRIM8*, который действует как положительный регулятор ФНО-α и интерлейкин-1β-индуцированной активации NF-κB.

Почему же, несмотря на достаточно большую доказательную базу, гигиеническая концепция остаётся на уровне гипотезы? Дело в том, что защитное влияние экзогенного ЭТ на формирование БА и аллергии были подтверждены для популяции детского возраста, только в периоде формирующейся иммунной системы [25].

Патогенетическая роль ЭТ в формировании БА и аллергических заболеваний

Многочисленными эпидемиологическими исследованиями, доказано, что воздействие ЭТ приводит к утяжелению как симптомов, так и течения астмы. При уже развившемся заболевании концентрация ЭТ в домашней пыли была напрямую связана со степенью тяжести астмы и атопии, что позволило датскому исследователю Michel [26] сделать предположение о том, что ЭТ следует рассматривать как фактор, утяжеляющий течение астмы.

Недавно было проведено большое исследование по изучению влияния уровня ЭТ домашней пыли на распространенность БА среди взрослого населения США, в которое было включено 2485 лиц, у 927 из которых была диагностирована астма. Убедительно показано, что возрастание уровня ЭТ в домашней пыли имеет положительную корреляционную взаимосвязь с атопической и неатопической БА у взрослого населения США, более 70% которого с детского возраста прожи-

вало в сельской местности. Уровень ЭТ находился в прямой зависимости со снижением параметров внешнего дыхания. Была выявлена зависимость влияния различных концентраций ЭТ от типа полиморфизма аллелей CD14 рецепторов, которые совместно с TLR-4 передают ЭТ сигнал внутрь клеток. Доказано, что лица, гомозиготные по минорному аллелю rs2569190 на CD14 рецепторах, характеризовались уменьшенным риском астмы при низких концентрациях ЭТ и увеличенным риском астмы при более высоких концентрациях ЭТ [27]. Ранее было установлен факт ассоциации гомозиготного генотипа –159ТТ на CD14 рецепторах со снижением в четыре раза риска развития атопии и астмы [28].

ЭТ является мощным стимулятором врожденного иммунного ответа, активируя TLR-4 на макрофагах дыхательных путей, способен стимулировать выработку провоспалительных цитокинов и эйкозаноидов, рекрутирование гранулоцитов и выработку гелеобразующих муцинов дыхательных путей, включая муцин 5AC (MUC5AC), который часто выявляется в слизистых пробках бронхов при фатальной БА [26, 29].

Местные и системные воспалительные реакции после ингаляции ЭТ изучались как у здоровых лиц, так и больных БА. Ингаляция ЭТ у здоровых добровольцев и при БА через 4-8 часа приводила к лейкоцитозу и нейтрофилии в периферической крови [30]. Через 6 часов после вдыхания ЭТ были выявлены высокие концентрации ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α и их специфических мРНК в БАЛ, а через 24 часа было зарегистрировано повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ), активация эффекторных клеток (макрофагов и эпителиоцитов), транскрипции цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, GM-CSF) и хемокинов (ИЛ-8, моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1)) [31]. После ингаляции различных доз ЭТ в индуцированной мокроте наблюдалось значительное увеличение концентрации нейтрофилов, миелопероксидазы (МПО) и активности ММР-9 (металлопротеиназы-9) [32-34], что связано с индукцией провоспалительных цитокинов, активацией C5a компонента комплемента, возрастанием экспрессии рецепторов C5a на эпителии бронхов, концентрации E-селектина, ИЛ-8 [32]. Кроме этого, ингаляционный ЭТ вызывал приток эозинофилов в носовые дыхательные пути [35], увеличивал концентрацию эозинофильного катионного белка (ЕСР) в мокроте [30]. При этом выявлено, что пациенты с атопией менее склонны к системному ответу на ингаляционный ЭТ, чем «неатопические» субъекты, что также предполагает связь между чувствительностью к ЭТ и атопией [30]. ЭТ активирует макрофаги через мембранный рецептор CD14 и антигенпрезентирующие дендритные клетки (ДК) через растворимый рецептор sCD14 [36]. ЭТ-стимуляция ДК приводила к увеличению продукции ИЛ-12, важного цитокина для дифференцировки наивных CD4⁺ Т-клеток в клетки Th1-типа. У новорожденных нарушение данного меха-

низма может приводить к сохранению клеток Th2-типа, секреции ИЛ-4 и трансформации В-клеток в IgE-продуцирующие плазматические клетки, участвующие в формировании аллергических заболеваний [37].

Предварительная (за 24 и 72 часа) и симультантная (совместно с OVA) ингаляция ЭТ у сенсibilизированных животных приводила к стимуляции раннего и позднего бронхобструктивного ответа, потенцировала эндобронхиальное воспаление (по уровню нейтрофилов, макрофагов и ИЛ-8), снижала чувствительность к действию ингаляционных кортикостероидов (флютиказона пропионату) [38]. Кроме того, установлено, что и системный и локальный воспалительный ответ зависит от размера ингалируемых частиц самого ЭТ [39]. Небулизированный ЭТ размером 7.9 μm индуцировал более выраженный локальный и системный воспалительный ответ, а также более значительную кумуляцию в легочной ткани, чем аэродинамические частички ЭТ размером 2.0 μm . Проведенная авторами гамма-сцинтиграфия для изучения отложения в легких ЭТ, меченного технецием ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), подтвердили, что общее осаждение ЭТ в легких было выше для больших (небулайзер Пари) и средних (небулайзер MB2) размеров небулизированного ЭТ по сравнению с небольшими (небулайзер Microcirtus). Эти данные подтвердили результаты других авторов о том, что из-за броуновского движения небольшие капельки ЭТ осаждаются меньше и выдыхаются больше, чем средние и крупные капли. Напротив, осаждение крупных капелек во многом зависит от механизма соударения, в частности, в ротоглотке [40].

В недавнем исследовании использовалась ингаляционная система доставки ЭТ (AKITA®), предназначенная для дифференцированного воздействия ЭТ на дыхательные пути и респираторную часть легких [41]. Было установлено, что воздействие ЭТ на альвеолы вызывает более выраженную реакцию (нейтрофильный ответ, увеличение концентрации СРБ и ИЛ-6), по сравнению с той же дозой ЭТ, взаимодействующего только с дыхательными путями. На экспериментальной модели показано, что ЭТ-зависимая активация TLR-4, экспрессируемых на гемопоэтических клетках, индуцирует нейтрофильное воспаление, в то время как воздействие на TLR-4 эпителиальных клеток дыхательных путей приводило к развитию эозинофильного ответа [42]. Эти данные совпадают с мнением других исследователей о том, что преимущественная точка воздействия ЭТ и аллергенов может быть определяющим фактором в формировании биофенотипа воспалительного ответа [43].

В своих исследованиях Alexis с соавт. [44] изучали влияние различных доз ингаляционного ЭТ на воспаление в дыхательных путях, показатели фагоцитоза, поверхностные маркеры клеток и ДК в индуцированной мокроте и периферической крови пациентов с аллергической БА и здоровых субъектов. При ингаляции низких доз ЭТ (1 мг) определялось лишь умень-

шение уровня ИНФ- γ в индуцированной мокроте, что по мнению авторов благоприятствовало развитию локального Т2 иммунного ответа в дыхательных путях. При этом увеличение числа нейтрофилов, снижение показателей фагоцитоза, усиленной экспрессии CD11b и мембранно-связанного CD14, повышение уровня GM-CSF и ИЛ-1 β и увеличение зрелых ДК отмечалось при ингаляции более высоких доз ЭТ (2 или 5 мг) [44].

Schauman с соавт. [45] наблюдали усиление миграции миелоидных ДК, продукции провоспалительных цитокинов и аллергическое воспаление при ингаляции низких доз ЭТ (всего 2 нг/кг) у больных аллергической БА. В противоположность этим сообщениям, Sohy с соавт. [46] при ингаляции ЭТ в дозе 2 мг у пациентов БА, сенсibilизированных к аллергенам кошки, не выявили каких-либо изменений по тесту ОФВ 1 и аллерген-специфическому иммунному ответу.

Влияние ЭТ на аллерген-индуцированный Т2 ответ зависит от времени, дозы и пути введения. Системное введение 10 мг ЭТ перед сенсibilизацией OVA значительно снижало сывороточный OVA-специфический IgE, эозинофильное воспаление и высвобождение Т2 цитокинов. Локальная эндоназальная инстиляция ЭТ в дозе 10 мг во время сенсibilизации OVA приводила к стимулированию продукции ИНФ- γ регионарными лимфатическими узлами и слабо снижала эозинофильное воспаление в дыхательных путях. При этом в указанных экспериментальных моделях ни при системном, ни при местном введении ЭТ не было отмечено воздействия на OVA-индуцированную гиперреактивность бронхов [47]. При подкожном введении ЭТ с адьювантом OVA/Alum (в дозах от 10 нг до 10 мг) регистрировалось ингибирование всех патофизиологических компонентов экспериментальной БА, в том числе эозинофильное воспаление, гиперреактивность бронхов, высвобождение Th2 цитокинов и OVA-специфических IgE и IgG₁. Выявлено, что аналогичным действием обладает синтетический аналог липида А (ER-803022), при этом эффект был зависим от TLR-4 и Myd88-опосредованного сигнального пути. К усилению эозинофильной инфильтрации, увеличению уровней цитокинов Т2-типа и ФНО- α и увеличению уровня IgE приводило одновременное воздействие OVA и ЭТ [48].

Интраназальное введение ЭТ в комбинации с OVA показало, что низкие дозы ЭТ (100 нг) с OVA приводили к типичному Т2 аллергическому ответу с эозинофильной инфильтрацией в БАЛ и легочной ткани, гиперпродукцией слизи, увеличением IgA, IgE и IgG₁ в дренажных лимфатических узлах (DLN) и сыворотке. Однако при использовании высоких доз ЭТ (100 мг) индуцировался выраженный воспалительный Т1 ответ с нейтрофилией, увеличением IgG_{2a} в ДК и сыворотке крови [49]. Исследования мышшей с дефицитом TLR-4 выявили зависимость Т2 ответа на ингаляционные аллергены от сигнализации TLR-4 и от мо-

лекулы адаптера MyD88 [49]. Результаты этих исследований показывают, что для формирования легочного воспалительного ответа на ингаляционный аллерген необходим активационный сигнал с TLR-4, а характер воспаления зависит от дозы ЭТ.

Девиация иммунного ответа T2 типа, в экспериментальных моделях астмы индуцированной OVA, может быть независимой от передачи сигналов TLR-4 рецепторному пути только в присутствии адьюванта. Так, при применении протокола OVA с адьювантом в виде гидроксида алюминия (Alum) для реализации эффектов ЭТ не требовался активационный сигнал от TLR-4 и MyD88 [49].

Гипотеза о том, что ЭТ в зависимости от дозы может обуславливать развитие различных фенотипов астмы, вызванных аллергеном, была подтверждена в исследованиях ученых из Южной Кореи. Зарегистрировано, что на модели OVA индуцируемой астмы применение низких доз ингаляционного ЭТ (100 нг) приводило к T2-зависимому воспалению с эозинофилией и продукцией аллерген-специфического IgE, тогда как высокие дозы ЭТ (10 мг) индуцировали T1-иммунный ответ с нейтрофилией. Авторами исследования было отмечено, что в обоих случаях существенно увеличивалась бронхиальная гиперреактивность в тесте с метахолином [50]. Zhu с соавт. [51] на OVA модели экспериментальной астмы выявили, что воздействие низких доз ЭТ приводило к стимулированию продукции ФНО- α ДК, увеличению продукции ИЛ-4 и ИЛ-13 тучными клетками и естественными киллерами Т. Как известно, данные цитокины способствуют дифференцировке наивных Т-клеток в Th2-клетки с последующим формированием эозинофильного характера воспаления. Ингаляция высоких доз ЭТ с OVA (аллергеном) стимулировала продукцию макрофагами и ДК ИЛ-6 и ИЛ-12, которые определяют дифференцировку наивных Т-клеток в клетки Th1 и Th17, отвечающие на воздействие аллергена высвобождением цитокинов (ИНФ- γ и ИЛ-17), формирующими макрофагально-нейтрофильное воспаление в дыхательных путях [51]. Эти результаты коррелируют с клиническими наблюдениями, свидетельствующими о том, что у пациентов с БА может определяться как эозинофильный, так и нейтрофильный характер воспаления в дыхательных путях. При этом у пациентов с тяжелой и стероидорезистентной БА часто встречается нейтрофильное воспаление [52]. Эта группа ученых также установила, что повышенную экспрессию ИЛ-17 индуцирует OVA с высокой дозой ЭТ. По мнению авторов, неэозинофильное воспаление характеризуется Th1 и Th17 иммунным ответом на высокие концентрации ЭТ, которые индуцировали усиление продукции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [53].

ЭТ способен воздействовать на все клетки хронического воспаления при БА, выступать в качестве адьюванта аллергенов, тем самым повышая эозинофильное воспаление дыхательных путей и усугубляя аллергическую БА. Chengbin соавт. [54] доказали, что ЭТ повы-

шает Fc ϵ RI зависимую дегрануляцию тучных клеток через Ca²⁺-депо контролируемые каналы (SOC). Установлено, что двумя основными игроками, регулирующими активацию и функционирование SOC, являются белки STIM1 и Orai1, приводящие к увеличению внутриклеточного Ca²⁺, что имеет важное значение в дегрануляции тучных клеток. Chengbin и соавт. убедительно показали, что ЭТ увеличивает активность SOC главным образом за счет увеличения уровней мРНК Orai1 через 3 часа и STIM1 через 6 часов после его воздействия. При этом мРНК TLR-4 регулировала степень воздействия ЭТ на тучные клетки [54].

На модели экспериментальной астмы было показано, что активация TLR-4/ MyD88 на тучных клетках, приводящая к синтезу ИЛ-13, зависит от гиперэкспрессии лейкотриеновых рецепторов B4-2 (BLT2). Блокада данных рецепторов микро-РНК или фармакологическими ингибиторами полностью отменяла синтез ИЛ-13 в тучных клетках. Каскад MyD88-BLT2 приводил к генерации активных форм кислорода через NADPH-оксидазу 1, активации транскрипционного фактора NF- κ B с последующим синтезом ИЛ-13 [55].

Нейрофилины (NRP) – семейство плейотропных рецепторов, играющих важную роль в кардиоваскулярной, нервной и иммунной системе и экспрессирующихся на тимоцитах, макрофагах и дендритных клетках. Изначально низкая экспрессия мембранной и растворенной формы NRP 2-го типа под влиянием ингаляции ЭТ драматически возрастает, также как и экспрессия в легких хемокина CCL2 (C-C motif ligand 2), который является важнейшим фактором провоспалительной активации моноцитов и их миграции из системного кровотока. Провоспалительная активация моноцитарно-макрофагальных клеток осуществлялась через адаптерную молекулу MyD88 и NF- κ B-зависимый механизм и приводила к пролонгированной аккумуляции в легких нейтрофилов и макрофагов [56].

Mendly A. с соавт. [57] проанализировали данные Национального обследования здоровья (6963 волонтеров) и питания (когорты NHANES) о влиянии воздействия ЭТ на респираторные симптомы и астму в зависимости от различных климатических условий США. Установлено, что повышенная концентрация ЭТ в помещениях связана с более высокой распространенностью одышки в субарктических районах, частотой БА и более низкой сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам в регионах с теплым субтропическим климатом. Авторами высказано предположение о том, что холодная погода усиливает воздействие ЭТ домашней пыли на респираторные состояния даже при более низких концентрациях. В регионах с влажным морским субтропическим климатом концентрация ЭТ в помещениях имела незначительную отрицательную связь с распространенностью БА. Ряд авторов связывают данные феномены с гетерогенностью самой молекулы ЭТ, как отражением адаптации бактерий к различным климатическим условиям. В нескольких исследованиях сообщалось,

что разные типы ЭТ могут иметь разные ассоциации с астмой и респираторными симптомами в зависимости от их химической структуры [58]. Гетерогенность молекулы ЭТ определяется, как это ни странно, такой консервативной структурой, как липид А. Её связывают с количеством ацильных цепей, прикрепленных к липиду А. Ряд авторов предполагает, что пентаацилированный ЭТ может защищать от аллергической сенсibilизации и IgE-опосредованной астмы, тогда как гексаацилированная форма ЭТ увеличивает риск развития Т2-ответа [59]. Оптимальное распознавание ЭТ с помощью MD-2-TLR-4 рецепторов происходит, когда липид А имеет 6 жирных ацильных цепей. Эта структура обнаружена в ЭТ, продуцируемых большинством энтеробактерий и некоторыми другими грамотрицательными аэробами. В отличие от энтеробактериального ЭТ, молекулы ЭТ большинства бактериоидов кишечника имеют 5 ацильных цепей и являются очень слабыми агонистами; некоторые из них могут даже ингибировать способность ЭТ *E. coli* стимулировать клетки человека *in vitro* [58].

Необходимо отметить, что медикаментозных вмешательств, способствующих развитию толерантности к ЭТ у больных БА, с достаточным доказательным уровнем до настоящего времени не разработано. Как уже отмечалось ранее, несколько исследований с использованием бактериальных лизатов и пробиотиков продемонстрировали ограниченную эффективность [11, 12]. Сочетанное применение пробиотиков и аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) при БА существенно повышало эффективность АСИТ [59]. Ингаляции флутиказона пропионата уменьшали эозинофилию мокроты после индуцированной ЭТ острой нейтрофилии дыхательных путей у больных БА [60]. Прием г-токоферола в течение 14 дней уменьшал воспалительные признаки БА, включая эозинофилию и муцины мокроты, а также острую реакцию дыхательных путей на вдыхание ЭТ у 15 больных БА по сравнению с плацебо [61]. Применение рофлумиласта при перекресте БА и ХОБЛ уменьшало провоспалительный ответ на ЭТ, приводило к снижению системного и локального воспаления, улучшало контроль над симптомами БА [62].

Интегральный эффект воздействия ЭТ на организм во многом определяется эффективностью функционирования физиологических барьеров на пути транслокации ЭТ в системный кровоток, эффекторными молекулами и клетками врожденного и приобретенного иммунитета, принимающими участие в нейтрализации ЭТ и проведении активационного ЭТ- сигнала внутрь клеток. Анализ научных данных о состоянии эндотоксинсвязывающих систем при БА целесообразно представить в отдельном обзоре.

Заключение

Ранний контакт с ЭТ в условиях формирующейся иммунной системы может являться важным факто-

ром профилактики БА за счет стимуляции Th1- и подавления Th2-типа иммунного ответа, что нашло свое отражение в гигиенической гипотезе причин развития аллергических заболеваний. Отменить протективный эффект ЭТ на развитие БА способны многочисленные факторы антропогенного загрязнения окружающей среды промышленными и бытовыми отходами, бесконтрольное и необоснованное применение антимикробных препаратов в медицине и сельском хозяйстве, качественные и количественные изменения микробиоценозов. Учитывая вышеизложенное, защитная роль ЭТ в исторической перспективе будет все неуклоннее уменьшаться и нивелироваться.

Влияние ЭТ как мощного патогенетического фактора и адьюванта аллергенов на формирование тяжелой терапieresистентной БА, фактора риска жизнеугрожающих обострений заболевания, безусловно, будет возрастать. В связи с этим разработка персонализированной терапии больных БА без учета всего многообразия ЭТ-зависимых механизмов патогенеза, без поиска новых методов доказательной медицины, на молекулярном уровне ослабляющих или блокирующих эти механизмы, нам не представляется возможной.

Список литературы

1. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H., Abate K.H., Abera S.F., Agrawal A., Ahmed M.B., Aichour A.N., Aichour I., Aichour M.T.E., Alam K., Alam N., Alkaabi J.M., Al-Maskari F., Alvis-Guzman N., Amberbir A., Amoako Y.A., Ansha M.G., Antó J.M., Asayesh H., Atey T.M., Avokpaho E.F.G.A., Barac A., Basu S., Bedi N., Bensenor I.M., Berhane A., Beyene A.S., Bhutta Z.A., Biryukov S., Boneya D.J., Brauer M., Carpenter D.O., Casey D., Christopher D.J., Dandona L., Dandona R., Dharmaratne S.D., Do H.P., Fischer F., Gebrehiwot T.T., Geleto A., Ghoshal A.G., Gillum R.F., Ginawi I.A.M., Gupta V., Hay S.I., Hedayati M.T., Horita N., Hosgood H.D., Jakovljevic M.M.B., James S.L., Jonas J.B., Kasaeian A., Khader Y.S., Khalil I.A., Khan E.A., Khang Y.-H., Khubchandani J., Knibbs L.D., Kosen S., Koul P.A., Kumar G.A., Leshargie Ch.T., Liang X., Magdy Abd El Razek H., Majeed A., Malta D.C., Manhertz T., Marquez N., Mehari A., Mensah G.A., Miller T.R., Mohammad K.A., Mohammed K.E., Mohammed S., Mokdad A.H., Naghavi M., Nguyen C.T., Nguyen G., Nguyen Q.L., Nguyen T.H., Ningrum D.N.A., Nong V.M., Obi J.I., Odeyemi Y.E., Ogbo F.A., Oren E., Pa M., Park E.-K., Patton G.C., Paulson K., Qorbani M., Quansah R., Rafay A., Rahman M.H.U., Rai R.K., Rawaf S., Reinig N., Safiri S., Sarmiento-Suarez R., Sartorius B., Savic M., Sawhney M., Shigematsu M., Smith M., Tadese F., Thurston G.D., Topor-Madry R., Tran B.X., Ukwaja K.N., van Boven J.F.M., Vlassov V.V., Vollset S.E., Wan X., Werdecker A., Wulf Hanson S., Yano Yu., Yimam H.H., Yonemoto N., Yu Ch., Zaidi Z., Zaki M.E.S., Lopez A.D., Murray C.J.L., Vos T. Global, Regional, and National Deaths, Prevalence, Disability-Adjusted Life Years, and Years Lived With Disability for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5(9): 691-709. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X
2. Ненашева Н.М. Т-2 бронхиальная астмы: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология.* 2019; 29(2): 216-228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
3. Strachan D.P. Hay Fever, Hygiene, Household Size. *BMG.* 1989; 299(6710): 1259-1260. DOI: 10.1136/bmj.299.6710.1259
4. Roussel S., Sudre B., Reboux G., Waser M., Buchele G., Vacheyrou M., Dalphin J.C., Millon L., Braun-Fahrlander C., von Mutius E., Piarroux R. Exposure to moulds and actinomycetes in Alpine farms: a nested environmental study of the PASTURE cohort. *Environ. Res.* 2011(6); 111: 744-750. DOI: 10.1016/j.envres.2011.05.002
5. Stein M.M., Hrusch C.L., Gozdz J., Igartua C., Pivniouk V., Murray S.E., Ledford J.C., Dos Santos M.M., Anderson R.L., Metwali N.,

- Neilson J.W., Maier R.M., Gilbert J.A., Holbreich M., Thorne P.S., Martinez F.D., von Mutius E., Vercelli D., Ober C., Sperling A.I. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(5): 411-421. DOI: 10.1056/NEJMoa1508749
6. Schuijs M.J., Willart M.A., Vergote K., Gras D., Deswarte K., Ege M.J., Madeira F.B., Beyaert R., van Loo G., Bracher F., von ME., Chanez P., Lambrecht B.N., Hammad H. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science.* 2015; 349(6252): 1106-1110. DOI: 10.1126/science.aac6623
 7. Rigas D., Lewis G., Aron J.L., Wang B., Banie H., Sankaranarayanan I., Galle-Treger L., Maazi H., Lo R., Freeman G.J., Sharpe A.H., Soroosh P., Akbari O. Type 2 innate lymphoid cell suppression by regulatory T cells attenuates airway hyperreactivity and requires inducible T-cell costimulator-inducible T-cell costimulator ligand interaction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139(5): 1468-1477. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.034
 8. Riedler J., Braun-Fahrlander C., Eder W., Schreuer M., Waser M., Maisch S., Carr D., Schierl R., Nowak D., von Mutius E., ALEX Study Team. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2001; 358(9288): 1129-1133. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06252-3
 9. Brand S., Teich R., Dicke T., Harb H., Yildirim A.O., Tost J., Schneider-Stock R., Waterland R.A., Bauer U.-M., von Mutius E., Garn H., Pfeifferle P.I., Renz H. Epigenetic regulation in murine offspring as a novel mechanism for transmaternal asthma protection induced by microbes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128(3): 618-625. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.035
 10. Lau S., Gerhold K., Zimmermann K., Ock-elen C.W., Rossberg S., Wagner P., Sulser C., Bunikowski R., Witt I., Wauer J., Beschoner J., Menke G., Hamelmann E., Wahn U. Oral application of bacterial lysate in infancy decreases the risk of atopic dermatitis in children with 1 atopic parent in a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129(4): 1040-1047. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.005
 11. Forsythe P. Probiotics and lung diseases. *CHEST.* 2011; 139(4): 901-908. DOI: 10.1378/chest.10-1861
 12. Von Mutius E., Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10(12): 861-868. DOI: 10.1038/nri2871
 13. Kääriö H., Huttunen K., Karvonen A.M., Schaub B., von Mutius E., Pekkanen J., Hirvonen M.-R., Roponen M. Exposure to a farm environment is associated with T helper 1 and regulatory cytokines at age 4.5 years. *Clin. Exp. Allergy.* 2016; 46(1): 71-77. DOI: 10.1111/cea.12636
 14. Thornton CA., Macfarlane TV., Holt PG. The hygiene hypothesis revisited: role of materno-fetal interactions. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2010; 10(6): 444-452. DOI: 10.1007/s11882-010-0148-5
 15. Min M.G., Song D.J., Miller M., Cho J.Y., McElwain S., Ferguson P., Broide D.H. Coexposure to environmental tobacco smoke increases levels of allergen-induced airway remodeling in mice. *J. Immunol.* 2007; 178(8): 5321-5328. DOI: 10.4049/jimmunol.178.8.5321
 16. Lehmann I., Rehwagen M., Diez U., Seiffart A., Rolle-Kampczyk U., Richter M., Wetzig H., Borte M., Herbarth O., Leipzig Allergy Risk Children Study. Enhanced in vivo IgE production and T cell polarization toward the type 2 phenotype in association with indoor exposure to VOC: results of the LARS study. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2001; 204(4): 211-221. DOI: 10.1078/1438-4639-00100
 17. Miyabara Y., Ichinose T., Takano H., Lim HB., Sagai M. Effects of diesel exhaust on allergic airway inflammation in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102(5): 805-812. DOI: 10.1016/s0091-6749(98)70021-1
 18. Schutze N., Lehmann I., Bonisch U., Simon J.C., Polte T. Exposure to mycotoxins increases the allergic immune response in a murine asthma model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(11): 1188-1199. DOI: 10.1164/rccm.200909-1350OC
 19. Breton C.V., Byun H.M., Wenten M., Pan F., Yang A., Gilliland FD. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180(5): 462-467. DOI: 10.1164/rccm.200901-0135OC
 20. Reiprich M., Rudzok S., Schutze N., Simon J.C., Lehmann I., Trump S., Polte T. Inhibition of endotoxin-induced perinatal asthma protection by pollutants in an experimental mouse model. *Allergy.* 2013; 68(4): 481-489. DOI: 10.1111/all.12121
 21. Shi J., Zhao Y., Wang Y., Gao W., Ding J., Li P., Hu L., Shao F. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. *Nature.* 2014; 514(7521): 187-192. DOI: 10.1038/nature13683
 22. Fonceca A.M., Zosky G.R., Bozanic E.M., Sutanto E.N., Kicic A., McNamara P.S., Knight D.A., Sly P.D., Turner D.J., Stick S.M. Accumulation mode particles and LPS exposure induce TLR-4 dependent and independent inflammatory responses in the lung. *Respir. Res.* 2018; 19(1): 15. DOI: 10.1186/s12931-017-0701-z
 23. Martikainen M.-V., Kääriö H., Karvonen A., Schröder P.C., Renz H., Kaulek V., Dalphin J.-C., von Mutius E., Schaub B., Pekkanen J., Hirvonen M.-R., Roponen M. Farm exposures are associated with lower percentage of circulating myeloid dendritic cell subtype 2 at age 6. *Allergy.* 2015; 70(10): 1278-1287. DOI: 10.1111/all.12682
 24. Ding F., Liu B., Zou W., Tian D., Li Q., Dai J., Luo Zh., Fu Zh. LPS Exposure in Early Life Protects Against Mucus Hypersecretion in Ovalbumin-Induced Asthma by Down-Regulation of the IL-13 and JAK-STAT6 Pathways. *Cell Physiol. Biochem.* 2018; 46(3): 1263-1274. DOI: 10.1159/000489109
 25. Campbell B.E., Lodge C.J., Lowe A.J., Burgess J.A., Matheson M.C., Dharmage S.C. Exposure to 'farming' and objective markers of atopy: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45(4): 744-757. DOI: 10.1111/cea.12429
 26. Michel O. Role of lipopolysaccharide (LPS) in asthma and other pulmonary conditions. *J. Endotoxin Res.* 2003; 9(5): 293-300. DOI: 10.1179/096805103225002539
 27. Carnes M.U., Hoppin J.A., Metwali N., Wyss A.B., Hankinson J.L., O'Connell E.L., Richards M., Long S., Freeman L.E.B., Sandler D.P., Henneberger P.K., Barker-Cummings Ch., Umbach D.M., Thorne P.S., London S.J. House Dust Endotoxin Levels Are Associated with Adult Asthma in a U.S. Farming Population. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14(3): 324-331. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201611-861OC
 28. Leynaert B., Guilleud-Bataille M., Soussan D., Benessiano J., Guénégo A., Pin I., Neukirch F. Association between farm exposure and atopy, according to the CD14 C-159T polymorphism. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118(3): 658-665. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.06.015
 29. Peden D.B. The role of oxidative stress and innate immunity in O(3) and endotoxin-induced human allergic airway disease. *Immunol. Rev.* 2011; 242(1): 91-105. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01035.x
 30. Michel O., Dentener M., Corazza F., Buurman W., Rylander R. Healthy subjects express differences in clinical responses to inhaled lipopolysaccharide that are related with inflammation and with atopy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107(5): 191-804. DOI: 10.1067/mai.2001.114249
 31. O'Grady N.P., Praes H.L., Pugin J., Fiuza C., Tropea M., Reda D., Banks S.M., Suffredini A.F. Local inflammatory responses following bronchial endotoxin instillation in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163(7): 1591-1598. DOI: 10.1164/ajrccm.163.7.2009111
 32. Nightingale J.A., Rogers D.F., Hart L.A., Kharitonov S.A., Chung K.F., Barnes P.J. Effect of inhaled endotoxin on induced sputum in normal, atopic, and atopic asthmatic subjects. *Thorax.* 1998; 53(7): 563-565. DOI: 10.1136/thx.53.7.563
 33. Drouin S.M., Kildsgaard J., Haviland J., Zabner J., Jia H.P., McCray P.B.Jr., Tack B.F., Wetsel R.A. Expression of the complement anaphylatoxin C3a and C5a receptors on bronchial epithelial and smooth muscle cells in models of sepsis and asthma. *J. Immunol.* 2001; 166(3): 2025-2032. DOI: 10.4049/jimmunol.166.3.2025
 34. Allenby M.I., Lethridge M.W., Ketchell R.I., Woisin F.E., Jensen M.V., Kemeny D.K., O'Connor B.J. The changes in airway inflammatory cells following inhalation of lipopolysaccharide (LPS). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109(1 Suppl 1): 30-31. DOI: 10.1016/S0091-6749(02)81172-1
 35. Peden DB., Tucker K., Murphy P., Newlin-Clapp L., Boehlecke B., Hazucha M., Bromberg P., Reed W. Eosinophil influx to the nasal airway after low-level LPS challenge in humans. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104(2 Pt 1): 388-394. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70383-0
 36. Verhassel V., Buelens C., Willems F., De Groote D., Haeflener-Cavaillon N., Goldman M. Bacterial lipopolysaccharide stimulates the production of cytokines and the expression of costimulatory molecules by human peripheral blood dendritic cells. *J. Immunol.* 1997; 158(6): 2919-2925.
 37. Holt P.G., Sly P.D., Björkstén B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr. Allergy Immunol.* 1997; 8(2): 53-58. DOI: 10.1111/j.1399-3038.1997.tb00145.x

38. Lowe A.P., Thomas R.S., Nials A.T., Kidd E.J., Broadley K.J., Ford W.R. LPS exacerbates functional and inflammatory responses to ovalbumin and decreases sensitivity to inhaled fluticasone propionate in a guinea pig model of asthma. *Br. J. Pharmacol.* 2015; 172(10): 2588-2603. DOI: 10.1111/bph.13080
39. Doyen A., Pilcer G., Dinh Ph.H.D., Corazza F., Bernard A., Bergmann P., Lefevre N., Amighi K., Michel O. Inflammation induced by inhaled lipopolysaccharide depends on particle size in healthy volunteers. *Br. J. Pharmacol.* 2016; 82(5): 1371-1381. DOI: 10.1111/bcp.13052
40. Labiris N.R., Dolovich M.B. Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 56(6): 588-599. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01892.x
41. Möller W., Heimbeck I., Hofer T.P., Khadem Saba G., Neiswirth M., Frankenberger M., Ziegler-Heitbrock L. Differential inflammatory response to inhaled lipopolysaccharide targeted either to the airways or the alveoli in man. *PLoS One.* 2012; 7(4): e33505. DOI: 10.1371/journal.pone.0033505
42. McAlees J.W., Whitehead G.S., Harley I.T., Cappelletti M., Rewerts C.L., Holdcroft A.M., Divanovic S., Wills-Karp M., Finkelman F.D., Karp C.L., Cook D.N. Distinct Tlr4-expressing cell compartments control neutrophilic and eosinophilic airway inflammation. *Mucosal Immunol.* 2015; 8(4): 863-873. DOI: 10.1038/mi.2014.117
43. Thorley A.J., Grandolfo D., Lim E., Goldstraw P., Young A., Tetley T.D. Innate Immune Responses to Bacterial Lipids in the Peripheral Human Lung – Role of Alveolar Epithelial TLR Expression and Signalling. *PLoS One.* 2011; 6(7): 21827. DOI: 10.1371/journal.pone.0021827
44. Alexis N.E., Lay J.C., Almond M., Bromberg P.A., Patel D.D., Peden D.B. Acute LPS inhalation in healthy volunteers induces dendritic cell maturation in vivo. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(2): 345-350. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.11.040
45. Schaumann F., Muller M., Braun A., Luettig B., Peden D.B., Hohlfeld J.M., Krug N. Endotoxin augments myeloid dendritic cell influx into the airways in patients with allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177(12): 1307-1313. DOI: 10.1164/ajrccm.200706-870OC
46. Sohy C., Pons F., Casset A., Chesnard M.-P., Lieutier-Colas F., Meyer P., Pauli G., de Blay F. Low-dose endotoxin in allergic asthmatics: effect on bronchial and inflammatory response to cat allergen. *Clin. Exp. Allergy.* 2006; 36(6): 795-802. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02500.x
47. Gerhold K., Blumchen K., Bock A., Seib Ch., Stock P., Kallinich T., Löhning M., Wahn U., Hamelmann E. Endotoxins prevent murine IgE production, T(H)2 immune responses, and development of airway eosinophilia but not airway hyperreactivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110(1): 110-116. DOI: 10.1067/mai.2002.125831
48. Bortolotto J., Borducchi E., Rodriguez D., Keller A.C., Faquim-Mauero E., Bortoluci K.R., Mucida D., Gomes E., Christ A., Schnyder-Candrian S., Schnyder B., Ryffel B., Russo M. Toll-like receptor 4 agonists adsorbed to aluminium hydroxide adjuvant attenuate ovalbumin-specific allergic airway disease: role of MyD88 adaptor molecule and interleukin-12/interferon-gamma axis. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38(10): 1668-1679. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03036.x
49. Eisenbarth S.C., Piggott D.A., Huleatt J.W., Visintin I., Herrick C.A., Bottomly K. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J. Exp. Med.* 2002; 196(12): 1645-1651. DOI: 10.1084/jem.20021340
50. Kim Y.K., Oh S.Y., Jeon S.G., Park H.W., Lee S.Y., Chun E.Y., Bang B., Lee H.S., Oh M.H., Kim Y.S., Kim J.H., Gho Y.S., Cho S.-H., Min K.-U., Kim Y.-Y., Zhu Zh. Airway exposure levels of lipopolysaccharide determine type 1 versus type 2 experimental asthma. *J. Immunol.* 2007; 178(8): 5375-5382. DOI: 10.4049/jimmunol.178.8.5375
51. Zhu Z., Oh S.Y., Zheng T., Kim Y.K. Immunomodulating effects of endotoxin in mouse models of allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2010; 40(4): 536-546. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03477.x
52. Jatakanon A., Uasuf C., Mazziak W., Lim S., Chung K.F., Barnes P.J. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (5 Pt 1), 1532-1539. DOI: 10.1164/ajrccm.160.5.9806170
53. Kim Y.S., Hong S.W., Choi J.P., Shin T.-S., Moon H.-G., Choi E.-J., Jeon S.G., Oh S.-Y., Gho Y.S., Zhu Zh., Kim Y.-K. Vascular endothelial growth factor is a key mediator in the development of T cell priming and its polarization to type 1 and type 17 T helper cells in the airways. *J. Immunol.* 2009; 183(8): 5113-1520. DOI: 10.4049/jimmunol.0901566
54. Yang Ch., Mo X., Lv J., Liu X., Yuan M., Dong M., Li L., Luo X., Fan X., Jin Z., Liu Z., Liu J. Lipopolysaccharide enhances FcεRI-mediated mast cell degranulation by increasing Ca²⁺ entry through store-operated Ca²⁺ channels: implications for lipopolysaccharide exacerbating allergic asthma. *Exp. Physiol.* 2012; 97(12): 1315-1327. DOI: 10.1113/expphysiol.2012.065854
55. Lee A.-J., Ro M.-J., Cho K.-J., Kim J.-H. Lipopolysaccharide/TLR4 Stimulates IL-13 Production through a MyD88-BLT2-Linked Cascade in Mast Cells, Potentially Contributing to the Allergic Response. *J. Immunol.* 2017; 199(2): 409-417. DOI: 10.4049/jimmunol.1602062
56. Immormino R.M., Lauzier D.C., Nakano H., Hernandez M.L., Alexis N.E., Ghio A.J., Tilley S.L., Doerschuk C.M., Peden D.B., Cook D.N., Moran T.P. Neuropilin-2 regulates airway inflammatory responses to inhaled lipopolysaccharide. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2018; 315(2): L202-L211. DOI: 10.1152/ajplung.00067.2018
57. Mendy A., Wilkerson J., Salo P.M., Cohn R.D., Zeldin D.C., Thorne P.S. Endotoxin Predictors and Associated Respiratory Outcomes Differ with Climate Regions in the U.S. *Environ. Int.* 2018; 112: 218-226. DOI: 10.1016/j.envint.2017.12.003
58. Norbäck D., Markowicz P., Cai G.-H., Hashim Z., Ali F., Zheng Y.-W., Lai X.-X., Spangfort M.D., Larsson L., Hashim J.H. Endotoxin, Ergosterol, Fungal DNA and Allergens in Dust From Schools in Johor Bahru, Malaysia- Associations With Asthma and Respiratory Infections in Pupils. *PLoS One.* 2014; 9(2): e88303. DOI: 10.1371/journal.pone.0088303
59. Знаменская Л.К., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. Применение специфической иммунотерапии аллергенами, пробиотики и антиэндоксинный иммунитет. *Иммунология та алергология.* 2010; 1: 82-88.
60. Alexis N.E., Peden D.B. Blunting Airway Eosinophilic Inflammation Results in a Decreased Airway Neutrophil Response to Inhaled LPS in Patients With Atopic Asthma: A Role for CD14. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108(4): 577-580. DOI: 10.1067/mai.2001.118511
61. Burbank A.J., Duran C.G., Pan Y., Burns P., Jones S., Jiang Q., Yang Ch., Jenkins Sh.-L., Wells H., Alexis N., Kesimer M., Bennett W.D., Zhou H., Peden D.B., Hernandez M.L. Gamma Tocopherol-Enriched Supplement Reduces Sputum Eosinophilia and Endotoxin-Induced Sputum Neutrophilia in Volunteers With Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(4): 1231-1238. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.029
62. Белоглазов В.А., Попенко Ю.О., Гордиенко А.И. Эффективность применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы 4 в комплексной терапии больных с перекрестным синдромом бронхиальной астма/хроническая обструктивная болезнь легких (overlap синдром). *Пульмонология.* 2015; 25(3): 327-332.

References

- Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H., Abate K.H., Abera S.F., Agrawal A., Ahmed M.B., Aichour A.N., Aichour I., Aichour M.T.E., Alam K., Alam N., Alkaabi J.M., Al-Maskari F., Alvis-Guzman N., Amberbir A., Amoako Y.A., Ansha M.G., Antó J.M., Asayesh H., Atey T.M., Avokpaho E.F.G.A., Barac A., Basu S., Bedi N., Bensenor I.M., Berhane A., Beyene A.S., Bhutta Z.A., Biryukov S., Boneya D.J., Brauer M., Carpenter D.O., Casey D., Christopher D.J., Dandona L., Dandona R., Dharmaratne S.D., Do H.P., Fischer F., Gebrehiwot T.T., Geleto A., Ghoshal A.G., Gillum R.F., Ginawi I.A.M., Gupta V., Hay S.I., Hedayati M.T., Horita N., Hosgood H.D., Jakovljevic M.M.B., James S.L., Jonas J.B., Kasaeian A., Khader Y.S., Khalil I.A., Khan E.A., Khang Y.-H., Khubchandani J., Knibbs L.D., Kosen S., Koul P.A., Kumar G.A., Leshargie Ch.T., Liang X., Magdy Abd El Razek H., Majeed A., Malta D.C., Manthert T., Marquez N., Mehari A., Mensah G.A., Miller T.R., Mohammad K.A., Mohammed K.E., Mohammed S., Mokdad A.H., Naghavi M., Nguyen C.T., Nguyen G., Nguyen Q.L., Nguyen T.H., Nringrum D.N.A., Nong V.M., Obi J.I., Odeyemi Y.E., Ogbo F.A., Oren E., Pa M., Park E.-K., Patton G.C., Paulson K., Qorbani M., Quansah R., Rafay A., Rahman M.H.U., Rai R.K., Rawaf S., Reinig N., Safiri S., Sarmiento-Suarez R., Sartorius B., Savic M., Sawhney M., Shigematsu M., Smith M., Tadese F., Thurston G.D., Topor-Madry R., Tran B.X., Ukwaja K.N., van Boven J.F.M., Vlassov V.V., Vollset S.E., Wan X., Werdecker A., Wulf Hanson S., Yano Yu., Yimam H.H., Yonemoto N., Yu Ch., Zaidi Z., Zaki M.E.S., Lopez A.D., Murray C.J.L., Vos T. Global, Regional, and National

- Deaths, Prevalence, Disability-Adjusted Life Years, and Years Lived With Disability for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma, 1990–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5(9): 691–709. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X
2. Nenashaeva N.M. [T-2 bronchial asthma: endo-type characteristics and biomarkers]. *Pul'monologiya [Pulmonology]*. 2019; 29(2): 216–228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228. (in Russian)
 3. Strachan D.P. Hay Fever, Hygiene, Household Size. *BMG.* 1989; 299(6710): 1259–1260. DOI: 10.1136/bmj.299.6710.1259
 4. Roussel S., Sudre B., Reboux G., Waser M., Buchele G., Vacheyrou M., Dalphin J.C., Millon L., Braun-Fahrlander C., von Mutius E., Piarroux R. Exposure to moulds and actinomycetes in Alpine farms: a nested environmental study of the PASTURE cohort. *Environ. Res.* 2011(6); 111: 744–750. DOI: 10.1016/j.envres.2011.05.002
 5. Stein M.M., Hrusch C.L., Gozdz J., Igartua C., Pivniouk V., Murray S.E., Ledford J.C., Dos Santos M.M., Anderson R.L., Metwali N., Neilson J.W., Maier R.M., Gilbert J.A., Holbreich M., Thorne P.S., Martinez F.D., von Mutius E., Vercelli D., Ober C., Sperling A.I. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm. *Children. N. Engl. J. Med.* 2016; 375(5): 411–421. DOI: 10.1056/NEJMoa1508749
 6. Schuijs M.J., Willart M.A., Vergote K., Gras D., Deswarte K., Ege M.J., Madeira F.B., Beyaert R., van Loo G., Bracher F., von ME., Chanez P., Lambrecht B.N., Hammad H. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science.* 2015; 349(6252): 1106–1110. DOI: 10.1126/science.aac6623
 7. Rigas D., Lewis G., Aron J.L., Wang B., Banie H., Sankaranarayanan I., Galle-Treger L., Maazi H., Lo R., Freeman G.J., Sharpe A.H., Sorosh P., Akbari O. Type 2 innate lymphoid cell suppression by regulatory T cells attenuates airway hyperreactivity and requires inducible T-cell costimulator-inducible T-cell costimulator ligand interaction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139(5): 1468–1477. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.034
 8. Riedler J., Braun-Fahrlander C., Eder W., Schreuer M., Waser M., Maisch S., Carr D., Schierl R., Nowak D., von Mutius E., ALEX Study Team. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2001; 358(9288): 1129–1133. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06252-3
 9. Brand S., Teich R., Dicke T., Harb H., Yildirim A.O., Tost J., Schneider-Stock R., Waterland R.A., Bauer U.-M., von Mutius E., Garn H., Pfefflerle P.I., Renz H. Epigenetic regulation in murine offspring as a novel mechanism for transmaternal asthma protection induced by microbes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128(3): 618–625. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.035
 10. Lau S., Gerhold K., Zimmermann K., Ock-eloan C.W., Rossberg S., Wagner P., Sulser C., Bunikowski R., Witt I., Wauer J., Beschoner J., Menke G., Hamelmann E., Wahn U. Oral application of bacterial lysate in infancy decreases the risk of atopic dermatitis in children with 1 atopic parent in a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129(4): 1040–1047. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.005
 11. Forsythe P. Probiotics and lung diseases. *CHEST.* 2011; 139(4): 901–908. DOI: 10.1378/chest.10-1861
 12. Von Mutius E., Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10(12): 861–868. DOI: 10.1038/nri2871
 13. Kääriö H., Huttunen K., Karvonen A.M., Schaub B., von Mutius E., Pekkanen J., Hirvonen M.-R., Roponen M. Exposure to a farm environment is associated with T helper 1 and regulatory cytokines at age 4.5 years. *Clin. Exp. Allergy.* 2016; 46(1): 71–77. DOI: 10.1111/cea.12636
 14. Thornton CA., Macfarlane TV., Holt PG. The hygiene hypothesis revisited: role of materno-fetal interactions. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2010; 10(6): 444–452. DOI: 10.1007/s11882-010-0148-5
 15. Min M.G., Song D.J., Miller M., Cho J.Y., McElwain S., Ferguson P., Broide D.H. Coexposure to environmental tobacco smoke increases levels of allergen-induced airway remodeling in mice. *J. Immunol.* 2007; 178(8): 5321–5328. DOI: 10.4049/jimmunol.178.8.5321
 16. Lehmann I., Rehwagen M., Diez U., Seiffart A., Rolle-Kampczyk U., Richter M., Wetzig H., Borte M., Herbarth O., Leipzig Allergy Risk Children Study. Enhanced in vivo IgE production and T cell polarization toward the type 2 phenotype in association with indoor exposure to VOC: results of the LARS study. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2001; 204(4): 211–221. DOI: 10.1078/1438-4639-00100
 17. Miyabara Y., Ichinose T., Takano H., Lim HB., Sagai M. Effects of diesel exhaust on allergic airway inflammation in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102(5): 805–812. DOI: 10.1016/S0091-6749(98)70021-1
 18. Schutze N., Lehmann I., Bonisch U., Simon J.C., Polte T. Exposure to mycotoxins increases the allergic immune response in a murine asthma model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(11): 1188–1199. DOI: 10.1164/rccm.200909-1350OC
 19. Breton C.V., Byun H.M., Wenten M., Pan F., Yang A., Gilliland F.D. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180(5): 462–467. DOI: 10.1164/rccm.200901-0135OC
 20. Reiprich M., Rudzok S., Schutze N., Simon J.C., Lehmann I., Trump S., Polte T. Inhibition of endotoxin-induced perinatal asthma protection by pollutants in an experimental mouse model. *Allergy.* 2013; 68(4): 481–489. DOI: 10.1111/all.12121
 21. Shi J., Zhao Y., Wang Y., Gao W., Ding J., Li P., Hu L., Shao F. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. *Nature.* 2014; 514(7521): 187–192. DOI: 10.1038/nature13683
 22. Fonceca A.M., Zosky G.R., Bozanic E.M., Sutanto E.N., Kicic A., McNamara P.S., Knight D.A., Sly P.D., Turner D.J., Stick S.M. Accumulation mode particles and LPS exposure induce TLR-4 dependent and independent inflammatory responses in the lung. *Respir. Res.* 2018; 19(1): 15. DOI: 10.1186/s12931-017-0701-z
 23. Martikainen M.-V., Kääriö H., Karvonen A., Schröder P.C., Renz H., Kaalek V., Dalphin J.-C., von Mutius E., Schaub B., Pekkanen J., Hirvonen M.-R., Roponen M. Farm exposures are associated with lower percentage of circulating myeloid dendritic cell subtype 2 at age 6. *Allergy.* 2015; 70(10): 1278–1287. DOI: 10.1111/all.12682
 24. Ding F., Liu B., Zou W., Tian D., Li Q., Dai J., Luo Zh., Fu Zh. LPS Exposure in Early Life Protects Against Mucus Hypersecretion in Ovalbumin-Induced Asthma by Down-Regulation of the IL-13 and JAK-STAT6 Pathways. *Cell Physiol. Biochem.* 2018; 46(3): 1263–1274. DOI: 10.1159/000489109
 25. Campbell B.E., Lodge C.J., Lowe A.J., Burgess J.A., Matheson M.C., Dharmage S.C. Exposure to ‘farming’ and objective markers of atopy: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45(4): 744–757. DOI: 10.1111/cea.12429
 26. Michel O. Role of lipopolysaccharide (LPS) in asthma and other pulmonary conditions. *J. Endotoxin Res.* 2003; 9(5): 293–300. DOI: 10.1179/096805103225002539
 27. Carnes M.U., Hoppin J.A., Metwali N., Wyss A.B., Hankinson J.L., O’Connell E.L., Richards M., Long S., Freeman L.E.B., Sandler D.P., Henneberger P.K., Barker-Cummings Ch., Umbach D.M., Thorne P.S., London S.J. House Dust Endotoxin Levels Are Associated with Adult Asthma in a U.S. Farming Population. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14(3): 324–331. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201611-861OC
 28. Leynaert B., Guillaud-Bataille M., Soussan D., Benessiano J., Guénéguou A., Pin I., Neukirch F. Association between farm exposure and atopy, according to the CD14 C-159T polymorphism. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118(3): 658–665. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.06.015
 29. Peden D.B. The role of oxidative stress and innate immunity in O(3) and endotoxin-induced human allergic airway disease. *Immunol. Rev.* 2011; 242(1): 91–105. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01035.x
 30. Michel O., Dentener M., Corazza F., Buurman W., Rylander R. Healthy subjects express differences in clinical responses to inhaled lipopolysaccharide that are related with inflammation and with atopy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107(5): 191–804. DOI: 10.1067/mai.2001.114249
 31. O’Grady N.P., Praes H.L., Pugin J., Fiuza C., Tropea M., Reda D., Banks S.M., Suffredini A.F. Local inflammatory responses following bronchial endotoxin instillation in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163(7): 1591–1598. DOI: 10.1164/ajrccm.163.7.2009111
 32. Nightingale J.A., Rogers D.F., Hart L.A., Kharitonov S.A., Chung K.F., Barnes P.J. Effect of inhaled endotoxin on induced sputum in normal, atopic, and atopic asthmatic subjects. *Thorax.* 1998; 53(7): 563–565. DOI: 10.1136/thx.53.7.563
 33. Drouin S.M., Kildsgaard J., Haviland J., Zabner J., Jia H.P., McCray P.B.Jr., Tack B.F., Wetsel R.A. Expression of the complement anaphylatoxin C3a and C5a receptors on bronchial epithelial and smooth muscle cells in models of sepsis and asthma. *J. Immunol.* 2001; 166(3): 2025–2032. DOI: 10.4049/jimmunol.166.3.2025
 34. Allenby M.I., Lethridge M.W., Ketchell R.I., Woisin F.E., Jensen M.V., Kemeny D.K., O’Connor B.J. The changes in airway inflam-

- matory cells following inhalation of lipopolysaccharide (LPS). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109(1 Suppl 1): 30-31. DOI: 10.1016/S0091-6749(02)81172-1
35. Peden DB., Tucker K., Murphy P., Newlin-Clapp L., Boehlecke B., Hazucha M., Bromberg P., Reed W. Eosinophil influx to the nasal airway after low-level LPS challenge in humans. *J. Allergy Clin Immunol.* 1999; 104(2 Pt 1): 388-394. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70383-0
 36. Verhasselt V., Buelens C., Willems F., De Groote D., Haeflener-Cavaillon N., Goldman M. Bacterial lipopolysaccharide stimulates the production of cytokines and the expression of costimulatory molecules by human peripheral blood dendritic cells. *J. Immunol.* 1997; 158(6): 2919-2925.
 37. Holt P.G., Sly P.D., Björkstén B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr. Allergy Immunol.* 1997; 8(2): 53-58. DOI: 10.1111/j.1399-3038.1997.tb00145.x
 38. Lowe A.P., Thomas R.S., Nials A.T., Kidd E.J., Broadley K.J., Ford W.R. LPS exacerbates functional and inflammatory responses to ovalbumin and decreases sensitivity to inhaled fluticasone propionate in a guinea pig model of asthma. *Br. J. Pharmacol.* 2015; 172(10): 2588-2603. DOI: 10.1111/bph.13080
 39. Doyen A., Pilcer G., Dinh Ph.H.D., Corazza F., Bernard A., Bergmann P., Lefevre N., Amighi K., Michel O. Inflammation induced by inhaled lipopolysaccharide depends on particle size in healthy volunteers. *Br. J. Pharmacol.* 2016; 82(5): 1371-1381. DOI: 10.1111/bcp.13052
 40. Labiris N.R., Dolovich M.B. Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 56(6): 588-599. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01892.x
 41. Möller W., Heimbeck I., Hofer T.P., Khadem Saba G., Neiswirth M., Frankenberger M., Ziegler-Heitbrock L. Differential inflammatory response to inhaled lipopolysaccharide targeted either to the airways or the alveoli in man. *PLoS One.* 2012; 7(4): e33505. DOI: 10.1371/journal.pone.0033505
 42. McAlees J.W., Whitehead G.S., Harley I.T., Cappelletti M., Rewerts C.L., Holdcroft A.M., Divanovic S., Wills-Karp M., Finkelman F.D., Karp C.L., Cook D.N. Distinct Tlr4-expressing cell compartments control neutrophilic and eosinophilic airway inflammation. *Mucosal Immunol.* 2015; 8(4): 863-873. DOI: 10.1038/mi.2014.117
 43. Thorley A.J., Grandolfo D., Lim E., Goldstraw P., Young A., Tetley T.D. Innate Immune Responses to Bacterial Ligands in the Peripheral Human Lung – Role of Alveolar Epithelial TLR Expression and Signalling. *PLoS One.* 2011; 6(7): 21827. DOI: 10.1371/journal.pone.0021827
 44. Alexis N.E., Lay J.C., Almond M., Bromberg P.A., Patel D.D., Peden D.B. Acute LPS inhalation in healthy volunteers induces dendritic cell maturation in vivo. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(2): 345-350. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.11.040
 45. Schaumann F., Muller M., Braun A., Luettig B., Peden D.B., Hohlfeld J.M., Krug N. Endotoxin augments myeloid dendritic cell influx into the airways in patients with allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177(12): 1307-1313. DOI: 10.1164/rccm.200706-8700C
 46. Sohy C., Pons F., Casset A., Chesnard M.-P., Lieutier-Colas F., Meyer P., Pauli G., de Blay F. Low-dose endotoxin in allergic asthmatics: effect on bronchial and inflammatory response to cat allergen. *Clin. Exp. Allergy.* 2006; 36(6): 795-802. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02500.x
 47. Gerhold K., Blumchen K., Bock A., Seib Ch., Stock P., Kallinich T., Löhning M., Wahn U., Hamelmann E. Endotoxins prevent murine IgE production, T(H)2 immune responses, and development of airway eosinophilia but not airway hyperreactivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110(1): 110-116. DOI: 10.1067/mai.2002.125831
 48. Bortolotto J., Borducchi E., Rodriguez D., Keller A.C., Faquim-Mauro E., Bortoluci K.R., Mucida D., Gomes E., Christ A., Schnyder-Candrian S., Schnyder B., Ryffel B., Russo M. Toll-like receptor 4 agonists adsorbed to aluminium hydroxide adjuvant attenuate ovalbumin-specific allergic airway disease: role of MyD88 adaptor molecule and interleukin-12/interferon-gamma axis. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38(10): 1668-1679. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03036.x
 49. Eisenbarth S.C., Piggott D.A., Huleatt J.W., Visintin I., Herrick C.A., Bottomly K. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J. Exp. Med.* 2002; 196(12): 1645-1651. DOI: 10.1084/jem.20021340
 50. Kim Y.K., Oh S.Y., Jeon S.G., Park H.W., Lee S.Y., Chun E.Y., Bang B., Lee H.S., Oh M.H., Kim Y.S., Kim J.H., Gho Y.S., Cho S.-H., Min K.-U., Kim Y.-Y., Zhu Zh. Airway exposure levels of lipopolysaccharide determine type 1 versus type 2 experimental asthma. *J. Immunol.* 2007; 178(8): 5375-5382. DOI: 10.4049/jimmunol.178.8.5375
 51. Zhu Z., Oh S.Y., Zheng T., Kim Y.K. Immunomodulating effects of endotoxin in mouse models of allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2010; 40(4): 536-546. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03477.x
 52. Jatakanon A., Uasuf C., Maziak W., Lim S., Chung K.F., Barnes P.J. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (5 Pt 1), 1532-1539. DOI: 10.1164/ajrccm.160.5.9806170
 53. Kim Y.S., Hong S.W., Choi J.P., Shin T.-S., Moon H.-G., Choi E.-J., Jeon S.G., Oh S.-Y., Gho Y.S., Zhu Zh., Kim Y.-K. Vascular endothelial growth factor is a key mediator in the development of T cell priming and its polarization to type 1 and type 17 T helper cells in the airways. *J. Immunol.* 2009; 183(8): 5113-5120. DOI: 10.4049/jimmunol.0901566
 54. Yang Ch., Mo X., Lv J., Liu X., Yuan M., Dong M., Li L., Luo X., Fan X., Jin Z., Liu Z., Liu J. Lipopolysaccharide enhances FcεRI-mediated mast cell degranulation by increasing Ca²⁺ entry through store-operated Ca²⁺ channels: implications for lipopolysaccharide exacerbating allergic asthma. *Exp. Physiol.* 2012; 97(12): 1315-1327. DOI: 10.1113/expphysiol.2012.065854
 55. Lee A.-J., Ro M.J., Cho K.-J., Kim J.-H. Lipopolysaccharide/TLR4 Stimulates IL-13 Production through a MyD88-BLT2-Linked Cascade in Mast Cells, Potentially Contributing to the Allergic Response. *J. Immunol.* 2017; 199(2): 409-417. DOI: 10.4049/jimmunol.1602062
 56. Immormino R.M., Lauzier D.C., Nakano H., Hernandez M.L., Alexis N.E., Gho A.J., Tilley S.L., Doerschuk C.M., Peden D.B., Cook D.N., Moran T.P. Neupilin-2 regulates airway inflammatory responses to inhaled lipopolysaccharide. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2018; 315(2): L202-L211. DOI: 10.1152/ajplung.00067.2018
 57. Mendy A., Wilkerson J., Salo P.M., Cohn R.D., Zeldin D.C., Thorne P.S. Endotoxin Predictors and Associated Respiratory Outcomes Differ with Climate Regions in the U.S. *Environ. Int.* 2018; 112: 218-226. DOI: 10.1016/j.envint.2017.12.003
 58. Norbäck D., Markowicz P., Cai G.-H., Hashim Z., Ali F., Zheng Y.-W., Lai X.-X., Spangfort M.D., Larsson L., Hashim J.H. Endotoxin, Ergosterol, Fungal DNA and Allergens in Dust From Schools in Johor Bahru, Malaysia- Associations With Asthma and Respiratory Infections in Pupils. *PLoS One.* 2014; 9(2): e88303. DOI: 10.1371/journal.pone.0088303
 59. Znamenskaya L.K., Beloglazov V.A., Gordienko A.I. [Application of specific immunotherapy with allergens, probiotics and anti-endotoxin in immunity]. *Immunologiya I Allergologiya [Immunology and Allergology]*. 2010; 1: 82-88. (in Russian)
 60. Alexis N.E., Peden D.B. Blunting Airway Eosinophilic Inflammation Results in a Decreased Airway Neutrophil Response to Inhaled LPS in Patients With Atopic Asthma: A Role for CD14. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108(4): 577-580. DOI: 10.1067/mai.2001.118511
 61. Burbank A.J., Duran C.G., Pan Y., Burns P., Jones S., Jiang Q., Yang Ch., Jenkins Sh.-L., Wells H., Alexis N., Kesimer M., Bennett W.D., Zhou H., Peden D.B., Hernandez M.L. Gamma Tocopherol-Enriched Supplement Reduces Sputum Eosinophilia and Endotoxin-Induced Sputum Neutrophilia in Volunteers With Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(4): 1231-1238. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.029
 62. Beloglazov V.A., Popenko Yu.O., Gordienko A.I. [Effectiveness of the selective phosphodiesterase 4 inhibitor in the complex therapy of patients with cross-syndrome bronchial asthma/chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome)]. *Pul'monologiya [Pulmonology]*. 2015; 25(3): 327-332. (in Russian)

Сведения об авторах:

Белоглазов Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Попенко Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0001-8375-6388>

Гордиенко Андрей Иванович — доктор биологических наук, руководитель отдела молекулярной биологии и генетики Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0002-1475-6138>

Туманова Елена Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-1149-4061>