

УДК616.248-07:616-097:616.24-008.8-076.5

# Интегральные показатели антиэндотоксिनного иммунитета и системного воспаления у больных бронхиальной астмой при различных биофенотипах воспаления

Белоглазов В.А.<sup>1</sup>, Попенко Ю.О.<sup>1</sup>, Шадчнева Н.А.<sup>1</sup>, Гордиенко А.И.<sup>1</sup>, Калиберденко В.Б.<sup>1</sup>, Аниховская И.А.<sup>2,3</sup>, Маркелова М.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

<sup>3</sup> ООО «Клинико-диагностическое общество». 127083, Москва, ул. Нижняя Масловка, д. 19

**Актуальность.** Поскольку роль эндотоксина в индукции бронхообструктивного синдрома сегодня уже не вызывает сомнений, представляется целесообразным и определение роли антиэндотоксिनного иммунитета (АЭИ) в формировании различных биофенотипов хронического воспаления, которые лежат в основе особенностей течения бронхиальной астмы (БА).

**Цель** настоящего исследования – определение роли гуморального и мукозального звеньев АЭИ и системного воспаления при различных биофенотипах воспаления у больных БА, которые могли бы быть полезны для разработки персонализированной терапии.

**Материалы и методы.** В исследование включены 109 больных с верифицированным диагнозом среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от типа воспаления в дыхательных путях: 1-я группа – эозинофильный, 2-я группа – нейтрофильный, 3-я группа – смешанный гранулоцитарный. Гуморальное и мукозальное звенья эндотоксин-связывающих систем оценивали по уровням специфических эндотоксин-связывающих антител классов М, А, G (анти-ЭТ IgM, анти-ЭТ IgA, анти-ЭТ IgG) в периферической крови, и уровню секреторного антиэндотоксिनного иммуноглобулина класса А в индуцированной мокроте. Системное воспаление оценивали по концентрации С-реактивного белка (СРБ).

**Результаты.** При нейтрофильном и смешанном биофенотипах воспаления зарегистрированы повышенные уровни анти-ЭТ IgM и анти-ЭТ IgA в периферической крови. В то время как при эозинофильном биофенотипе воспаления не выявлено существенных различий данных показателей от контрольной группы. Концентрация анти-ЭТ IgG во всех группах больных бронхиальной астмы не отличалась от диапазона нормы. При всех биофенотипах воспаления выявлено повышение концентраций секреторного анти-ЭТ IgA и СРБ в рамках низкоинтенсивного воспаления. Наибольший уровень анти-ЭТ IgA и СРБ зарегистрирован при нейтрофильном и смешанном биофенотипах воспаления. Выявлены умеренные прямые корреляционные связи: между уровнем секреторного анти-ЭТ IgA и относительным количеством нейтрофилов в индуцированной мокроте ( $r = 0,469$ ,  $p < 0,05$ ); между уровнем СРБ и уровнем секреторного анти-ЭТ IgA ( $r = 0,427$ ,  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Наиболее выраженный гуморальный и мукозальный ответ на эндотоксин и интенсивность системного воспаления при нейтрофильном и смешанном биофенотипах воспаления свидетельствуют о значительной роли ингаляционного эндотоксина в формировании тяжелой астмы. Выявленный дисбаланс гуморального и мукозального звеньев АЭИ систем дополняет современные представления патогенеза бронхиальной астмы с различными биофенотипами воспаления, предоставляет перспективу возможности персонализации лечения и достижения контроля заболевания.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; эндотоксин; антиэндотоксिनный иммунитет; системное воспаление; биофенотипы воспаления.

**Для цитирования:** Белоглазов В.А., Попенко Ю.О., Шадчнева Н.А., Гордиенко А.И., Калиберденко В.Б., Аниховская И.А., Маркелова М.М. Интегральные показатели антиэндотоксिनного иммунитета и системного воспаления у больных бронхиальной астмой при различных биофенотипах воспаления. *Патогенез.* 2020; 18(1): 58–64.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2020.01.58-64

**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:** 16.11.2019.

# Integrative indicators of anti-endotoxin immunity and systemic inflammation in bronchial asthma patients with different inflammatory phenotypes

Beloglazov V.A.<sup>1</sup>, Popenko Yu.O.<sup>1</sup>, Shadchneva N.A.<sup>1</sup>, Gordienko A.I.<sup>1</sup>, Kaliberdenko V.B.<sup>1</sup>, Anikhovskaya I.A.<sup>2,3</sup>, Markelova M.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.I. Georgievsky Medical Academy of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University.

Lenina Blvd. 5/7, Simferopol 295000, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of General Pathology and Pathophysiology,

Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

<sup>3</sup>Clinical Diagnostic Society, LLC,

Nizhnaya Maslovka 19, Moscow 127083, Russian Federation

**Background.** Since the role of endotoxin in induction of broncho-obstructive syndrome is above any doubt today, we focused on the role of anti-endotoxin immunity (AEI) in the formation of different phenotypes of chronic inflammation, which underlie characteristics of the course of asthma.

**The aim** of this study was to determine the role of humoral and mucosal components of AEI and systemic inflammation in different inflammatory phenotypes in patients with asthma, which could be useful in developing personalized therapy.

**Materials and methods.** The study included 109 patients with a verified diagnosis of moderate to severe asthma. All patients were divided into 3 groups depending on the type of inflammation in the respiratory tract: Group 1, eosinophilic; Group 2, neutrophilic; and Group 3, mixed granulocytic inflammation. The humoral and mucosal components of endotoxin binding systems were evaluated by levels of specific endotoxin-binding class M, A, and G antibodies (anti-ET IgM, anti-ET IgA, and anti-ET IgG) in peripheral blood and the level of secretory anti-endotoxin IgA in induced sputum. Systemic inflammation was assessed by concentration of C-reactive protein (CRP).

**Results.** Peripheral blood concentrations of anti-ET IgM and anti-ET IgA were elevated in neutrophilic and mixed inflammatory phenotypes. At the same time, in the eosinophilic inflammatory phenotype, these indexes were not significantly different from the control group. In all groups of patients with asthma, concentrations of anti-ET IgG were similar and remained within the normal range. In all inflammatory phenotypes, concentrations of secretory anti-ET IgA and C-reactive protein were increased within the range of low-intensity inflammation. The highest levels of anti-ET IgA and CRP were found in neutrophilic and mixed inflammatory phenotypes. Levels of secretory anti-ET IgA moderately directly correlated with the relative number of neutrophilic leukocytes in induced sputum ( $r = 0.469, p < 0.05$ ) and levels of CRP moderately directly correlated with levels of secretory anti-ET IgA ( $r = 0.427, p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The most pronounced humoral and mucosal response to endotoxin and the intensity of systemic inflammation in neutrophilic and mixed inflammatory phenotypes evidenced a significant role of inhaled endotoxin in the formation of severe asthma. The observed imbalance of humoral and mucosal components in AEI systems supports modern ideas of the pathogenesis of asthma with different inflammatory phenotypes and provides a promising possibility of individualized treatment and control of the disease.

**Key words:** asthma; endotoxin; anti-endotoxin immunity; systemic inflammation; inflammatory phenotypes of inflammation.

**For citation:** Beloglazov V.A., Popenko Yu.O., Shadchneva N.A., Gordienko A.I., Kaliberdenko V.B., Anikhovskaya I.A., Markelova M.M. [Integrative indicators of anti-endotoxin immunity and systemic inflammation in bronchial asthma patients with different inflammatory phenotypes]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(1): 58-64. (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2020.01.58-64

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

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

**Accepted:** 16.11.2019.

## Введение

Как известно, бронхиальная астма (БА) является одной из широко распространённых хронических болезней внутренних органов, заболеваемость которой увеличивается во всем мире, включая Российскую Федерацию. Учитывая сложности достижения контроля симптомов у значительной части больных, разработка персонализированных подходов к лечению с учетом многочисленных фенотипов и эндотипов БА является важным направлением медицины XXI века [1].

Впервые взаимосвязь между эндотоксином (ЭТ) грамнегативной флоры и бронхообструктивным синдромом была обнаружена отечественными учёными около тридцати лет назад [2, 3], и нашла своё подтверждение в многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях [4-7]. Экспериментальными исследованиями учёных из Южной Кореи была доказана взаимосвязь между дозой ингалированного

(совместно с овальбумином) ЭТ и фенотипом БА: низкие дозы (100 нг) липополисахарида (ЛПС) активируют Т2-иммунный ответ и приводят к эозинофилии и продукции аллерген-специфического IgE; высокие дозы (10 мг) ЛПС индуцируют Т1-зависимое воспаление и нейтрофилию. При этом оба фенотипа БА сопровождаются существенным повышением бронхиальной гиперреактивности в тесте с метахолином [8].

Биологическое действие ЭТ зависит не только от его концентрации в окружающей среде, на слизистых оболочках и системном кровотоке, но и от активности антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) [9], изучению которого пока не уделяется должного внимания. В связи с этим целью настоящего исследования было выявление роли дисбаланса гуморального и мукозального АЭИ и системного воспаления при различных биофенотипах воспаления у больных БА, которые могли бы быть полезны для разработки новых подходов к персонализированной терапии.

## Материалы и методы исследования

В исследование было включено 109 больных средне-тяжелой и тяжелой БА в возрасте от 18 лет до 60 лет, находившихся на амбулаторном лечении и проживающих в сельской местности. Всеми пациентами были подписаны информированные добровольные согласия и был верифицирован диагноз БА. После исследования индуцированной мокроты 109 больных были разделены на три группы в зависимости от типа воспаления в дыхательных путях. 1-я группа включала 31 больного (29%) с эозинофильным биофенотипом воспаления. 2-я группа – 35 больных (32%) с нейтрофильным биофенотипом воспаления. 3-я группа – 43 больных (39%) со смешанным гранулоцитарным биофенотипом воспаления. Группу контроля составили 23 практически здоровых человека. Всем больным проводились клиничко-anamнестический анализ на основе изучения медицинской документации и физикального обследования, исследование гуморального и мукозального звеньев АЭИ. Индуцированную мокроту получали на основании рекомендаций Европейского Респираторного общества [10]. Клеточный состав индуцированной мокроты исследовали с помощью светооптической иммерсионной микроскопии [11]. Всем пациентам проводили иммунологические исследования для изучения гуморального и мукозального звеньев АЭИ: определяли специфические ЛПС-связывающие антитела (АТ) классов М, А, G в периферической крови и секреторный анти-ЭТ иммуноглобулин класса А в индуцированной мокроте с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (тИФА), разработанного в лаборатории клинической иммунологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» [12]. Уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли «сэндвич»-вариантом тИФА [13].

Все полученные данные были обработаны с помощью статистических пакетов «MedStat» (серийный №MS0011) и «Statistica 10» (StatSoft Inc.). При отклонении от нормального распределения в исследуемых группах, определяемого критерием Шапиро-Уилка, данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ). При обработке непараметрических данных для попарного сравнения групп использовали U-критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Анализ взаимосвязи показателей проводили с применением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ). Сила коэффициента корреляции интерпретировалась следующим образом:  $\pm 0,01 - \pm 0,29$  – слабая,  $\pm 0,30 - \pm 0,69$  – умеренная,  $\pm 0,7 - \pm 1,0$  – сильная [14].

## Результаты исследования

Данные изучения гуморального звена ЛПС-связывающих систем у больных БА при различных биофенотипах воспаления представлены в таблице 1. Уровень

анти-ЭТ IgM в периферической крови был повышен у больных с нейтрофильным и нейтрофильно-эозинофильным биофенотипами воспаления по сравнению с эозинофильным биофенотипом воспаления и группой практически здоровых лиц. Статистически значимых различий между группами с нейтрофильным и нейтрофильно-эозинофильным биофенотипами воспаления не зарегистрировано. По нашему мнению, повышение этого показателя у больных БА связано с избыточным поступлением ЭТ в системный кровоток.

Было установлено повышение концентрации сывороточного анти-ЭТ IgA у больных с нейтрофильным и нейтрофильно-эозинофильным биофенотипами воспаления – по сравнению с группой практически здоровых лиц. При эозинофильном биофенотипе воспаления показатель сывороточного анти-ЭТ IgA не отличался от диапазона показателей контрольной группы. Высокий уровень анти-ЭТ IgA в периферической крови может отражать биологический запрос на консолидацию мукозального иммунитета.

Зарегистрировано, что уровень анти-ЭТ IgG в периферической крови во всех исследуемых группах не выходил за пределы показаний группы практически здоровых лиц, межгрупповых различий не выявлено. Выявленные нами данные свидетельствовали об анти-ЭТ нормореспондерном ответе на ЭТ [15].

При анализе состояния мукозального звена ЭТ-связывающих систем (**табл. 1**) установлено повышение уровня секреторного анти-ЭТ IgA в индуцированной мокроте во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой. При межгрупповом сравнении установлено, что наиболее высокий уровень секреторного анти-ЭТ IgA зарегистрирован у больных с нейтрофильным и нейтрофильно-эозинофильным биофенотипами воспаления в сравнении с группой с эозинофильным биофенотипом воспаления. Высокий уровень sIgA рассматривается как отражение интенсивного антигенного стимула на слизистую оболочку.

Секреция провоспалительных цитокинов клетками локального воспаления (эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги и Т-лимфоциты) при БА может приводить к индуцированию системного воспаления [16]. Одним из достоверных маркеров системного воспаления, с помощью которого можно оценить его состояние является СРБ.

Как видно из **таблицы 1**, при всех биофенотипах воспаления регистрировался повышенный уровень СРБ в периферической крови по сравнению группой практически здоровых лиц. Наивысшая концентрация СРБ выявлена у пациентов БА с нейтрофильным и нейтрофильно-эозинофильным биофенотипами воспаления по сравнению с показателями больных при эозинофильном биофенотипе. Также зарегистрированы умеренные прямые корреляционные связи: между уровнем секреторного анти-ЭТ IgA и относительным количеством нейтрофильных лейкоцитов в индуцированной мокроте (показатель ранговой корреляции Спирмена,  $r = 0,469$ ,  $p < 0,05$ ); между уровнем СРБ и уровнем секре-

торного анти-ЭТ IgA (показатель ранговой корреляции Спирмена,  $r = 0,427$ ,  $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

При анализе гуморального звена АЭИ было выявлено, что при эозинофильном биофенотипе воспаления концентрации анти-ЭТ IgM не выходила за пределы показателя группы практически здоровых лиц. Как известно из литературных данных, у больных интермиттирующей и лёгкой БА при проведении аллерген специфической терапии (АСИТ) данный показатель повышается в пределах показателя нормы, что авторы исследования связывали с контаминацией ЭТ используемых аллергенов [17]. В нашем исследовании отмечалось повышение уровня анти-ЭТ IgM в периферической крови у больных БА с нейтрофильным и смешанным гранулоцитарным биофенотипами воспаления по сравнению с контрольной группой. Известно, что при системных заболеваниях соединительной ткани регистрируют высокие титры специфических анти-ЭТ ан-

тител, что интерпретируется как следствие повышенной транслокации кишечного ЭТ в организм [18].

Учитывая вышеизложенное, полученные нами данные указывают на чрезмерное воздействие ЭТ при нейтрофильном и смешанном биофенотипах воспаления у больных БА на системном уровне, которое можно объяснить следующими механизмами: воздействие большой концентрации ЭТ (ингаляционного и кишечного происхождения) в условиях нарушения мукозального барьера на уровне эпителиального покрова и межэпителиальных связей слизистых оболочек, а также усилением шунтового кровообращения из-за избыточного применения симпатомиметиков короткого действия при недостаточном уровне контроля за симптомами, что и имело место у наших больных [19].

Также при нейтрофильном и смешанном биофенотипах воспаления нами было зарегистрировано повышение концентрации анти-ЭТ IgA. В предыдущих исследованиях установлено, что при интермиттирующей и лёгкой БА уровень сывороточного анти-ЭТ IgA был в пределах диапазона нормы и отмечалось повышение его концен-

Таблица 1

Состояние ЭТ-связывающих систем у больных БА

Показатель	Эозинофильный биофенотип (n = 31)	Нейтрофильный биофенотип (n = 35)	Эозинофильно-нейтрофильный биофенотип (n = 43)	Контрольная группа (n = 23)	Значимость различий
	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	
	1	2	3	4	
Анти-ЭТ IgM, ед.опт.пл.	0,143 [0,120; 0,200]	0,313 [0,171; 0,579]	0,240 [0,146; 0,534]	0,095 [0,051; 0,247]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,102$ $p_{1-4} = 0,057$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Анти-ЭТ IgA, ед.опт.пл.	0,173 [0,103; 0,222]	0,225 [0,166; 0,370]	0,239 [0,200; 0,295]	0,134 [0,107; 0,199]	$p_{1-2} = 0,010$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,490$ $p_{1-4} = 0,330$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Анти-ЭТ IgG, ед.опт.пл.	0,698 [0,482; 1,048]	0,576 [0,443; 0,691]	0,579 [0,443; 0,894]	0,606 [0,431; 0,894]	$p_{1-2} = 0,300$ $p_{1-3} = 0,102$ $p_{2-3} = 0,741$ $p_{1-4} = 0,445$ $p_{2-4} = 0,825$ $p_{3-4} = 0,478$
Анти-ЭТ sIgA, ед.опт.пл.	0,108 [0,067; 0,156]	0,264 [0,189; 0,337]	0,233 [0,179; 0,345]	0,037 [0,030; 0,053]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,653$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
СРБ, мг/л	6,28 [3,25; 8,00]	9,50 [7,52; 15,30]	8,28 [7,52; 11,39]	1,20 [0,75; 2,30]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,173$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

Примечания: p – статистическая значимость межгрупповых различий при попарном (пары указаны в индексах) сравнении по U-критерию Манна-Уитни.

трации под действием АСИТ (аллергенспецифическая иммунотерапия) [17]. Таким образом, высокая концентрация анти-ЭТ IgA в периферической крови у больных БА с нейтрофильным и смешанным биофенотипами воспаления отражают повышенный запрос на усиление мукозального иммунитета при интенсивном ЭТ стимуляции слизистых оболочек, вероятно в условиях функциональной недостаточности мукозального барьера.

«Нормальный» уровень анти-ЭТ IgG при повышенном уровне анти-ЭТ IgM в условиях перманентного ЭТ воздействия и тяжёлой БА на локальном и системном уровнях можно объяснить дисбалансом гуморального ответа на ЭТ.

Повышение уровня секреторного анти-ЭТ IgA при всех биофенотипах воспаления, как показало настоящее исследование, отражает высокую напряжённость гуморальных мукозальных ЭТ-связывающих систем. По данным Л.К. Знаменской (2010), у больных лёгкой аллергической астмой был выявлен сниженный уровень секреторного анти-ЭТ IgA, который повышался при проведении АСИТ [17]. Повышение концентрации в индуцированной мокроте секреторного анти-ЭТ IgA является, по нашему мнению, отражением чрезмерного воздействия ЭТ на слизистые оболочки респираторного тракта при тяжёлой БА.

Из литературных данных известно, что СРБ может выступать в роли классического белка острой фазы воспаления и/или в роли ЭТ-нейтрализующего фактора [16]. При всех фенотипах воспаления у больных БА выявлен повышенный уровень СРБ в диапазоне низкоинтенсивного (low-grade) системного воспаления [20]. При этом самая высокая концентрация СРБ зарегистрирована при нейтрофильном и смешанном биофенотипах воспаления. По нашему мнению, это может быть связано с преобладанием нейтрофильного компонента воспаления в дыхательных путях, которое дополнительно индуцирует системное воспаление.

Как известно, ингаляционное воздействие ЭТ сопровождается увеличением концентрации нейтрофилов, продукции ИЛ-8, миелопероксидазы, активности металлопротеиназы-9 [21, 22]. Учитывая наибольший уровень секреторного анти-ЭТ IgA, логично предположить, что при нейтрофильном и эозинофильном биофенотипах воспаления при БА имеет место наибольшее воздействие ингаляционного ЭТ на клеточные структуры врожденного и приобретенного иммунитета, ассоциированные с бронхами. Более высокие показатели системного воспаления при данных фенотипах эндобронхиального воспаления могут быть объяснены разной чувствительностью к системному ответу на ингаляционных ЭТ у лиц с атопией или без таковой, так и разным уровнем его воздействия [23]. Данные предположения подтверждается зарегистрированными нами умеренными прямыми корреляционными связями: между уровнем секреторного анти-ЭТ IgA и относительным количеством нейтрофильных лейкоцитов

в индуцированной мокроте и между уровнем СРБ и уровнем секреторного анти-ЭТ IgA.

## Заключение

Эндотоксин является облигатным фактором патогенеза бронхиальной астмы независимо от фенотипа воспаления, входных ворот и количества поступающего в организм ЛПС (ингаляционного и/или кишечного). При увеличении мукозального и гуморального иммунного ответа на ЭТ увеличивается количество больных с нейтрофильным биофенотипом воспаления, что сопровождается более выраженным системным воспалением, и утяжелением течения заболевания. Выявленный нами дисбаланс гуморального и мукозального звеньев АЭИ дополняют известные аспекты патогенеза БА и формирования различных биофенотипов воспаления у больных БА, позволяет определить пути для разработки новых направлений персонализированной терапии.

## Список литературы

1. *Global initiative for asthma: Global strategy for asthma management and prevention (update 2019)*. Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>. Retrieved: 26.10.2019
2. Анохин В.А., Булатова Г.Р., Крупник А.Н., Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия и бронхообструктивный синдром при острой респираторной вирусной инфекции у детей. *Казанский медицинский журнал*. 1992; 73(2): 8-12.
3. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Иванов Ю.Д., Кубышкин А.В., Маркелова М.М., Покусаева Д.П., Яковлев М.Ю. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы. *Патогенез*. 2019; 17(1): 4-17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17
4. Michael O. Role of lipopolysaccharide (LPS) in asthma and other pulmonary conditions. *J. Endotoxin Res.* 2003; 9(5): 293-300. DOI: 10.1179/096805103225002539
5. Rennie D.C., Lawson J.A., Kirychuk S.P., Paterson C., Willson P.J., Senthilselvan A., Cockcroft D.W. Assessment of endotoxin levels in the home and current asthma and wheeze in school-age children. *Indoor Air*. 2008; 18(6): 447-453. DOI: 10.1111/j.1600-0668.2008.00543.x
6. Doyen V., Kassengera Z., Dinh D.H., Michel O. Time course of endotoxin-induced airways' inflammation in healthy subjects. *Inflammation*. 2012; 35(1):33-38. DOI: 10.1007/s10753-010-9286-0
7. Lowe AP, Thomas RS., Nials AT., Kidd EJ., Broadley KJ., Ford WR. 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
8. 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 Z. 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
9. Яковлев М.Ю. *Кишечный эндотоксин и воспаление*. В кн.: Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Бутова Ю.С., Скрипкина Ю.К., Иванова О.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 70-76.
10. Paggiaro P.L., Chanez P., Holz O., Ind P.W., Djukanović R., Maestrelli P., Sterk P.J. Sputum induction. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2002; 37: 3s-8s. DOI: 10.1183/09031936.02.00000302
11. Прозорова Г.Г., Бурлачук В.Т., Трибунцева Л.В., Олышева И.А., Никонорова М.В. Клеточный состав индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой как прогностический критерий эффективности лечения заболевания. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2016; 5(1): 52-57.

12. Гордієнко А.І., Білоглазов В.О. *Спосіб визначення антитіл до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій*. Патент України 70193А; 2004. (на українском)
13. Гордієнко А.І., Білоглазов В.О., Бакова А.А. Високочутливий імуноферментний метод кількісного визначення змісту С-реактивного білка в крові. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 139. К.: Арх. Укрмедпатентінформ; 2010: 4. (на українском)
14. Сергиєнко В.І., Бондарєва І.Б. *Математическая статистика в клинических исследованиях*. М: ГЭОТАР-Медиа; 2000, 304 с.
15. Гордиєнко А.І., Бакова А.А., Химич Н.В., Белоглазов В.А. Уровні естественних антител к ендотоксинам ентеробактерій у посторонніх донорів республіки Крим. *Імунологія та алергологія*. 2003; 4: 31-36.
16. Takemura M., Matsumoto H., Niimi A., Ueda T., Matsuoka H., Yamaguchi M., Jinnai M., Muro S., Hirai T., Ito Y., Nakamura T., Mio T., Chin K., Mishima M. High sensitive C-reactive protein in asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 27(5): 908-912. DOI: 10.1183/09031936.06.00114405
17. Знаменская Л.К., Белоглазов В.А., Гордиєнко А.І. Применение специфической иммунотерапии аллергенами, пробиотики и антиэндотоксиновый иммунитет. *Імунологія та алергологія*. 2010; 1: 82-88.
18. Гордиєнко А.І., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В., Химич Н.В., Яковлев М.Ю. Дисбаланс гуморального звена антиендотоксिनного иммунитета как вероятный фактор патогенеза аутоиммунных заболеваний. *Физиология человека*. 2019; 45(3): 337-341. DOI: 10.1134/S0131164619030068
19. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления. *Казанский медицинский журнал*. 1988; 69(5): 353-358.
20. Boch, S.J., Ford J.L. C-Reactive Protein Levels Among U.S. Adults Exposed to Parental Incarceration. *Biol. Res. Nurs.* 2015; 17(5): 574-584. DOI: 10.1177/1099800414564011
21. 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
22. Allenby M.I., Lethridge M.W., Ketchell R.I., Woisin F.E., Jensen M.W., Kemeny D.M., O'Connor B.J. The changes in airway inflammatory cells following inhalation of lipopolysaccharide (LPS). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109(1) Suppl.1: S30-S31. DOI: 10.1016/S0091-6749(02)81172-1
23. 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
6. Doyen V., Kassenger Z., Dinh D.H., Michel O. Time course of endotoxin-induced airways' inflammation in healthy subjects. *Inflammation*. 2012; 35(1):33-38. DOI: 10.1007/s10753-010-9286-0
7. Lowe AP., Thomas RS., Nials AT., Kidd EJ., Broadley KJ., Ford WR. 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
8. 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 Z. 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
9. Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin and inflammation]. In: [Dermatovenerology. National guide. Brief Edition]. Eds.: Butov Yu.S., Skripkin Yu.K., Ivanov O.L. M.: GEOTAR-Media: 2013: 70-76. (in Russian)
10. Paggiaro P.L., Chanez P., Holz O., Ind P.W., Djukanović R., Maestrelli P., Sterk P.J. Sputum induction. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2002; 37: 3s-8s. DOI: 10.1183/09031936.02.00000302
11. Prozorova G. G., Burlachuk V. T., Tribuntseva L. V., Malysheva I. A., Nikanorova M. V. [Cellular composition of induced sputum in patients with prognostic asthma as a prognostic criterion for the effectiveness of treatment of the disease]. *Jurnal anatomii i gistopatologii [Journal of anatomy and histopathology]*. 2016; 5 (1): 52-57. (In Russian)
12. Gordienko A.I., Beloglazov V.A. [A method for determining antibodies to lipopolysaccharides of gram-negative bacteria]. Patent of Ukraine 70193A; 2004. (in Ukrainian)
13. Gordienko A.I., Biloglazov V.A., Bakova A. A. [Highly sensitive immunofluorescent method of quantitative definition of contents C-reactive protein in blood]. K.: Arkh. Ukrmedpatentinform (Inform. Letter #139); 2010: 4. (in Ukrainian)
14. Sergienko V.I., Bondareva I.B. [Mathematical statistics in clinical trials]. M.: GEOTAR-Media; 2000, 304 p. (in Russian)
15. Gordienko A. I., Baykova A. A., Himich N. V., Beloglazov V. A. [Levels of natural antibodies to enterobacteria lipopolysaccharides in permanent donors of the Republic of Crimea]. *Immunologiya i Alergologiya [Immunology and Allergy]*. 2003; 4: 31-36. (in Russian)
16. Takemura M., Matsumoto H., Niimi A., Ueda T., Matsuoka H., Yamaguchi M., Jinnai M., Muro S., Hirai T., Ito Y., Nakamura T., Mio T., Chin K., Mishima M. High sensitive C-reactive protein in asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 27(5): 908-912. DOI: 10.1183/09031936.06.00114405
17. Znamenskaya L.K., Beloglazov V.A., Gordienko A.I. [Application of specific immunotherapy with allergens, probiotics and anti-endotoxin immunity]. *Immunologiya i Alergologiya [Immunology and Allergology]*. 2010; 1:82-88. (in Russian)
18. Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshekin A.V., Khimich N.V., Yakovlev M.Yu. [Humoral Anti-Endotoxin Immunity Disbalance as a Probable Factor of Pathogenesis of Autoimmune Diseases]. *Fiziologiya Cheloveka [Human Physiology]*. 2019; 45(3): 337-341. DOI: 10.1134/S0131164619030068. (in Russian)
19. Yakovlev M.Yu. [The role of intestinal microbiota and insufficient barrier function of the liver in the development of endotoxemia and inflammation]. *Kazanskii meditsinskii jurnal [Kazan medical journal]*. 1988; 69(5): 353 -358. (in Russian)

## References

1. *Global initiative for asthma: Global strategy for asthma management and prevention (update 2019)*. Available at: [http:// www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Retrieved: 26.10.2019
2. Anohin V.A., Bulatova G.R., Krupnik A.N., Yakovlev M.Y. [Systemic endotoxemia and broncho-constructive syndrome in children with acute respiratory viral infection]. *Kazanskii meditsinskii jurnal [Kazan medical journal]*. 1992; 73(2): 8-12. (in Russian)
3. Anikhovskaya I.A., Beloglazov V.A., Gordienko A.I., Ivanov Yu.D., Kubyshekin A.V., Markelova M.M., Pokusayeva D.P., Yakovlev M.Yu. [A brief history of the study of the role of the intestinal factor in aging and / or the induction of systemic inflammation: achievements, problems, prospects]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(1): 4-17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17 (in Russian)
4. Michael O. Role of lipopolysaccharide (LPS) in asthma and other pulmonary conditions. *J. Endotoxin Res.* 2003; 9(5): 293-300. DOI: 10.1179/096805103225002539
5. Rennie D.C., Lawson J.A., Kirychuk S.P., Paterson C., Willson P.J., Senthilselvan A., Cockcroft D.W. Assessment of endotoxin levels in the home and current asthma and wheeze in school-age children. *Indoor Air.* 2008; 18(6): 447-453. DOI: 10.1111/j.1600-0668.2008.00543.x
20. Boch, S.J., Ford J.L. C-Reactive Protein Levels Among U.S. Adults Exposed to Parental Incarceration. *Biol. Res. Nurs.* 2015; 17(5): 574-584. DOI: 10.1177/1099800414564011
21. 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
22. Allenby M.I., Lethridge M.W., Ketchell R.I., Woisin F.E., Jensen M.W., Kemeny D.M., O'Connor B.J. The changes in airway inflammatory cells following inhalation of lipopolysaccharide (LPS). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109(1) Suppl.1: S30-S31. DOI: 10.1016/S0091-6749(02)81172-1
23. 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

---

### 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>

*Шадчневая Наталья Александровна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент 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/0000-0001-9717-7782>

*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>

*Калиберденко Виталий Борисович* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент 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/0000-0003-1693-3190>

*Аниховская Ирина Альфедовна* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории системной эндотоксинемии и шока Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; главный врач ООО «Клинико-диагностическое общество»; <https://orcid.org/0000-0002-9381-4948>

*Маркелова Марина Михайловна* — научный сотрудник лаборатории системной эндотоксинемии и шока Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-0316-4153>