

DOI: 10.56871/2074.2022.95.50.004
УДК 616-053.2-098+611.018.54+615.234+616.248+616.34-008.87-098

РОЛЬ КИШЕЧНОГО ЭНДОТОКСИНА В ФОРМИРОВАНИИ И ТЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

© Ольга Александровна Маталыгина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Ольга Александровна Маталыгина — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: omatalygina@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-9573-7034>

Поступила: 19.04.2022

Одобрена: 20.05.2022

Принята к печати: 30.06.2022

РЕЗЮМЕ. Современная тенденция к учащению и утяжелению аллергических заболеваний у детей требует более интенсивных усилий по поиску эффективных профилактических мероприятий и способов коррекции уже сложившихся форм патологии. Многообещающим направлением является использование иммуногенного потенциала кишечной микробиоты. В статье рассматривается один из ключевых механизмов взаимодействия микроорганизмов с иммунной системой, связанный с их активными поверхностными структурами, — липополисахаридами (эндоотоксинами). Обсуждаются все имеющиеся сегодня данные о его влиянии на формирование и течение бронхиальной астмы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндотоксин; астма; кишечная микробиота.

THE ROLE OF INTESTINAL ENDOTOXIN IN THE FORMATION AND COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA

© Olga A. Matalygina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Olga A. Matalygina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care. E-mail: omatalygina@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-9573-7034>

Received: 19.04.2022

Revised: 20.05.2022

Accepted: 30.06.2022

ABSTRACT. The current trend towards increased and worsening of allergic diseases in children requires more intensive efforts to find effective preventive measures and ways to correct already established forms of pathology. A promising direction is the use of the immunogenic potential of the intestinal microbiota. The article discusses one of the key mechanisms of interaction of microorganisms with the immune system, associated with their active surface structures — lipopolysaccharides (endotoxins). All the data available today on its effect on the formation and course of bronchial asthma are discussed.

KEY WORDS: endotoxin; asthma; gut microbiota.

Бронхиальная астма — одна из самых значимых клинических форм аллергопатологии. Расшифровка механизмов хронического воспаления и гиперреактивности бронхов, развивающихся как при аллергической, так и неаллергической бронхиальной астме происходит в разных направлениях.

Особый интерес представляет изменение механизма иммунного ответа и, в частности, участие TLR-подобных рецепторов врожденного иммунитета. Эти рецепторы (у человека их 10) были обнаружены в 1997 г. Русланом Меджитовым. TLR4-рецептор — самый филогенетически древний рецептор в этом семействе. В 1998 г.

Брюс А. Бойтлер открыл, что он специализируется на распознавании грамотрицательных бактерий, которые 2 миллиарда лет назад заселили мировой океан в виде сине-зеленых водорослей (цианобактерий). Взаимодействие их поверхностных структур с TLR4 дало начало формированию врожденного иммунитета. Было доказано, что TLR4 могут активировать иммунный ответ, переключая его в зависимости от определенных условий либо на Th1-, либо на Th2-ответ [4, 27].

Самым важным структурным компонентом внешней мембраны клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов является липополисахарид, он же эндотоксин (ЭТ). Его молекулярная формула была расшифрована в 1952 г. В дальнейшем ЭТ стал предметом разностороннего и глубокого изучения. История изучения его структуры и биологических свойств насчитывает уже 137 лет. Результаты многолетних исследований в этой области были обобщены в четырехтомном руководстве *Handbook of Endotoxin, Series* (editor R.A. Proctor; Amsterdam — New-York — Oxford, 1984), а также были представлены в сборнике *Endotoxin in Health and Disease*, изданном под редакцией Н. Brade (1999).

ЭТ занимает до 90% площади липидного бислоя наружной мембраны грамотрицательных бактерий [6, 38]. Бактериальные ЭТ построены по единому плану и состоят из трех структурных участков — липида А, короткого гетерополисахарида, так называемого кора, и О-специфического полисахарида.

Липид А состоит из дисахаридов, фосфатов, жирных кислот. Это часть ЭТ, которая «закоривает» его в бактериальной мембране, в то время как остальная его часть проецируется с поверхности клетки в окружающую среду. Липид А определяет биологическую активность ЭТ. Он может обладать 4, 5 или 6 алифатическими цепями различной длины, включая циклические жирные кислоты, специфичные для бактерий. Гексаацилированные ЭТ, такие как у кишечной палочки, считаются сильно воспалительными, тогда как ЭТ с меньшим количеством ацилированных жирных кислот, как у семейства *Porphyromonadaceae*, менее воспалительны или даже противовоспалительны [19]. Изменение иммуногенности ЭТ может играть роль в иммунном формировании проаллергического профиля иммунитета. Патогенное действие пента- или тетраацилированного ЭТ, полученного из бактероидов, было продемонстрировано у детей с высоким риском аллергических заболеваний. Эта форма ЭТ не

индуцирует толерантность, что приводит к аллергическим реакциям в более позднем возрасте [24, 44]. После разрушения бактериальной клетки липид А высвобождается в кровь и может вызывать тяжелые токсические последствия вплоть до септического шока [9].

Полисахаридный фрагмент (О-антиген) — это дистальная, наиболее удаленная от клеточной стенки часть молекулы ЭТ. Он состоит из регулярно повторяющихся олигосахаридных звеньев (от 3 до 6 моносахаридных остатков). Это высоковариабельная часть молекулы. Ее состав варьирует в зависимости от штамма бактерии. Один из моносахаридов, находящихся в боковой цепи, является иммунодоминантным, придает грамотрицательным бактериям антигенную специфичность и легко распознается иммунной системой человека.

Центральный гетерополисахарид (кор) состоит из необычных сахаров: кетодезоксиоктулозоната и гептозы. Он служит молекулярным мостиком и соединяет липид А с О-антигеном. При высвобождении в кровь может вызывать острые симптомы, вплоть до септического шока, хотя и в меньшей степени.

ЭТ отделяется от клетки при ее разрушении и способен из полости кишечника проникать в кровь [16]. Расчетные данные свидетельствуют о том, что каждый человек постоянно контактирует с граммовыми количествами ЭТ, а его уровень в крови колеблется в пределах 3–10 пг/мл [29]. В условиях целостности кишечного барьера 95% ЭТ в гидрофобной форме (лишенной полисахарида) в составе хиломикрон поступает в портальную кровь. В нормальных условиях эта эндотоксемия быстро «очищается» ретикуло-эндотелиальной системой печени, и ЭТ частично возвращается с желчью в кишечник. 5% ЭТ по портокавальным шунтам поступает в общий кровоток. Из-за гидрофобной природы его липидной области ЭТ имеет тенденцию образовывать агрегаты в плазме, которые взаимодействуют с липопротеинами высокой плотности и уникальным белком плазмы, называемым липополисахарид-связывающим белком. В физиологических условиях поступивший в общий кровоток ЭТ расходуется на активирование адаптивных систем, частично депонируется в крови и жировой ткани и/или выводится выделительными системами в составе экскретов выделительных систем, т.е. с желчью, мочой, калом, потом и т.д.

В комплексе с ЭТ-связывающим белком ЭТ связывается с рецепторами CD14 мононуклеарных фагоцитов и запускает реакцию врожденного иммунитета. Но CD14 не спосо-

бен передавать сигнал ЭТ внутрь клетки, т.к. он не пересекает клеточную мембрану. Именно поэтому он передает сигнал на TLR-подобные рецепторы, которые доставляют этот сигнал внутрь клетки, тем самым инициируя специфическую серию клеточных реакций.

В конце XX — начале XXI в. особенности взаимодействия ЭТ с иммунной системой привлекли большое внимание с позиции его возможного влияния на формирование аллергических заболеваний и, прежде всего, бронхиальной астмы. Согласно гипотезе, сформулированной в 1989 г. Дэвидом Стреченом, британским профессором-эпидемиологом, причиной увеличения частоты развития аллергических болезней является снижение микробной антигенной нагрузки на организм ребенка в связи с уменьшением размера семьи и улучшением жизненных условий. Ранние версии этой гипотезы относились к воздействию микробов в целом, но в последующем их применили к определенному набору видов микробов, которые эволюционировали вместе с людьми, прежде всего, грамотрицательными бактериям. В эпидемиологических исследованиях было установлено, что постоянное воздействие их ЭТ во время беременности и раннего младенчества связано с более низкой распространенностью атопии и астмы у детей [37, 42]. Gehring и соавт. (2008) в ходе второго этапа международного многоцентрового исследования по астме и аллергии у детей (ISAAC II) при анализе данных 840 детей в возрасте 9–12 лет из шести центров в Великобритании, Швеции, Новой Зеландии, Италии и Албании выявили достоверную отрицательную корреляционную связь между уровнем ЭТ в жилых помещениях, развитием аллергической астмы и появлением хрипов [36]. Исследование PASTURE предоставило убедительные данные о том, что дети в фермерских хозяйствах подвергаются усиленному воздействию плесени и актиномицетов [39], создающих высокий уровень ЭТ в окружающей среде. Кроме того, ЭТ содержится в сыром молоке, употребление которого увеличивает экспрессию рецепторов врожденного иммунитета — TLR-рецепторов 7-го и 8-го типов [32]. Воздействие сырого молока и более низкая атопическая сенсibilизация также были связаны с более высоким нормативным уровнем в крови регуляторных Т-клеток [31].

Сравнительно недавно было показано, что ЭТ может быть ключевой молекулой, опосредующей астмозащитные свойства *Acinetobacter Iwoffii* F78 [20]. Наличие генотипа 159TT рецепторов к ЭТ (CD14) снижает в четыре раза

риск атопии и астмы [30]. Эти данные показывают, что воздействие факторов окружающей среды и в первую очередь ЭТ при беременности и в раннем детстве снижает порог реактивности иммунной системы на аллергены как на уровне активации рецепторов врожденного иммунитета, так и на уровне эпигенетических механизмов. Пренатальное воздействие данных грамотрицательных бактерий приводит к протекции развития астмы у потомства путем эпигенетической регуляции, предполагающей раннее взаимодействие между генами и бактериями окружающей среды.

В то же время, несмотря на большую доказательную базу, подтверждающую «гигиеническую» гипотезу, в настоящее время накапливается все больше научных данных, свидетельствующих о том, что бактериальная колонизация и инфекция грамотрицательными микроорганизмами (*Haemophilus influenza* и *Moraxella catarrhalis*), образующими ЭТ, связана с повышенным риском развития персистирующих хрипов и детской астмы [26]. Особенно высокая распространенность бактериальной колонизации дыхательных путей с высоким уровнем ЭТ в дыхательных путях была обнаружена у пациентов с преобладанием нейтрофильного характера воспаления [41].

Впервые взаимосвязь между ЭТ грамотрицательной флоры и бронхообструктивным синдромом была обнаружена отечественными учеными около 30 лет назад и нашла свое подтверждение в многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях [1, 2, 17, 22]. Экспериментальными исследованиями ученых из Южной Кореи была доказана взаимосвязь между дозой ингалированного ЭТ и фенотипом бронхиальной астмы: низкие дозы ЭТ активируют Т2-иммунный ответ и приводят к эозинофилии и продукции аллерген-специфического IgE; высокие дозы ЭТ индуцируют Т1-зависимое воспаление и нейтрофилию. При этом оба фенотипа бронхиальной астмы сопровождаются существенным повышением бронхиальной гиперреактивности [28].

Анализ состояния эндотоксинемии при бронхиальной астме у детей показал, что в период обострения отмечается увеличение уровня плазменного эндотоксина как при атопической, так и при неатопической форме. Выявлено также, что с уровнем эндотоксина в плазме крови связана тяжесть заболевания, частота приступов и их продолжительность [10, 15].

В последние годы особое внимание исследователей привлекают локальные события, происходящие на слизистой оболочке дыхательных

путей, которая является критическим местом действия бактериальных ЭТ [40]. Местные и системные воспалительные реакции после ингаляции ЭТ были изучены как у здоровых лиц, так и у больных бронхиальной астмой. Ингаляция ЭТ (и в норме, и при бронхиальной астме) через 4–8 часов приводила к лейкоцитозу и нейтрофилии в периферической крови с последующим повышением концентрации С-реактивного белка через 24 часа [34]. Через 6 часов после вдыхания ЭТ были выявлены высокие концентрации ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в бронхоальвеолярном лаваже, активация эффекторных клеток (макрофагов и эпителиальных клеток) и хемокинов (ИЛ-8, MCP-1). После ингаляции 100 мг ЭТ число нейтрофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа увеличивалось в 100 раз. Ингаляционный ЭТ вызывал приток эозинофилов в носовые ходы, увеличивал концентрацию эозинофильного катионного белка в мокроте.

При ингаляционных аллерген-индуцированных реакциях ЭТ может действовать как адъювант аллергенов, увеличивая продукцию цитокинов, усиливая эозинофильное воспаление дыхательных путей и тем самым усугубляя аллергическую астму [33].

Таким образом, в настоящее время исследователи склоняются к тому, что ЭТ грамотрицательных бактерий индуцирует воспалительный процесс в легких и приводит к увеличению концентрации в респираторном тракте многочисленных воспалительных медиаторов, молекул адгезии, цитокинов и хемокинов, повышает концентрацию нейтрофилов в легочном экстрацеллюлярном матриксе. С провоспалительными свойствами ЭТ связывают его участие в формировании хронического воспаления и гиперреактивности бронхов [7, 11, 25, 35]. Причем доказано усиление гиперреактивности бронхов при ингаляции ЭТ как при аллергической, так и неаллергической бронхиальной астме, в то время как у здоровых лиц влияние ЭТ на развитие гиперреактивности не зарегистрировано.

Существует индивидуальная вариация ответа на ЭТ: воздействие ЭТ, присутствующего в домашней пыли, может оказывать как профилактическое действие, так и утяжелять течение БА, atopических и других заболеваний респираторного тракта. ЭТ стимулирует дендритные клетки, что приводит к повышению продукции ИЛ-12 (важный цитокин, влияющий на дифференциацию наивных CD4⁺ Т-клеток в клетки Th1-типа). У некоторых новорожденных существует дефект этого механизма, что в результате приводит к сохранению клеток Th2-типа,

секреции ИЛ-4, продукции IgE В-клетками и развитию аллергических заболеваний.

Интегральный эффект ЭТ в значительной мере зависит от состояния ЭТ-нейтрализующих систем, к которым относят эвакуаторную и слизеобразующую функции кишечника, MALT-систему, печень, клеточные и гуморальные ЭТ-связывающие механизмы. Гуморальные ЭТ-связывающие механизмы включают естественные антиэндотоксиновые антитела, ЭТ-связывающий белок, растворимые CD14 рецепторы, острофазовые реактанты (арилэстераза, С-реактивный белок, амилоид А), лизоцим, липопротеиды высокой плотности, интерферон, лактоферрин, альбумин, апопротеины (ApoB, ApoA-I, ApoE), фибронектин, гликопротеины (CAP18, CAP33), антитела к Re-гликопептиду. Срыв этих механизмов приводит к накоплению избыточных количеств ЭТ в организме и формированию эндотоксикозной агрессии (ЭА). Накопилось много данных, подтверждающих участие ЭА в развитии и прогрессировании бронхообструктивного синдрома. Доказано, что патологический эффект ЭТ у детей, больных ОРВИ, осложнившейся бронхообструктивным синдромом, опосредуется ЭТ-перегруженными (гиперактивированными) гранулоцитами. Этот тип гранулоцитов способен повреждать близлежащие стромальные и паренхиматозные структурные элементы бронхиальной и легочной систем.

Важнейшей причиной ЭА являются нарушения микробного ландшафта кишечника, которые сопровождаются повышенным накоплением ЭТ и увеличением проницаемости эпителиального барьера кишечника. Дисбиотические изменения могут способствовать развитию аллергии и многими другими способами, например, срывом регуляции иммунного ответа. При бронхиальной астме у детей кишечный дисбактериоз наблюдается в 76% случаев при легком, 83% — среднетяжелом, 80% — тяжелом течении. У взрослых он имеется у 100% больных даже с легким и средним течением заболевания. Бронхиальная астма с дисбиозом 2 степени сопровождается значительным снижением функции внешнего дыхания и активацией воспалительного процесса [3, 12, 17]. Дисбиоз, даже в субкомпенсированной форме, приводит к накоплению в кишечнике продуктов неполного переваривания, которые усиливают проницаемость кишечника и увеличивают транслокацию ЭТ в кровоток.

Показано также, что повышенный риск развития детской астмы связан, в частности, с уменьшением количества бактерий четырех ро-

дов — *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* и *Rothia* — в кишечной микробиоте младенцев в возрасте 3 месяца. Как правило, это состояние сохраняется у них и после года [5, 18]. Первые 100 дней жизни, по-видимому, являются ранним «критическим окном» жизни, в течение которого микробный дисбиоз оказывает большое влияние на развитие IgE-опосредованной гиперчувствительности у человека [21]. Справедливо и обратное — адекватное созревание микробиома кишечника в этот период может защитить этих предрасположенных детей от развития астмы [43].

Устойчивая связь между кишечным дисбиозом и аллергическим поражением дыхательной системы объясняется тем, что слизистые оболочки этих двух систем могут через лимфатические пути обмениваться микроорганизмами, их метаболитами, а также различными факторами, причастными к иммунной системе, поэтому нарушения, возникающие в кишечном иммунитете, оказывают негативное влияние на иммунитет в легких.

Учитывая данные, полученные по оси кишечник–легкие, в настоящее время активно изучается возможность модификации кишечного микробиома с достижением его оптимального влияния на иммунитет у детей с высоким риском развития астмы [8, 23]. Такие подходы могут стать основой новой стратегии раннего профилактического вмешательства.

Используемые при этом пробиотики должны обладать свойствами иммуностимуляции (стимуляция клеточного звена иммунного ответа, индукция синтеза интерферонов, интерлейкинов и иммуноглобулинов) и иммуносупрессии (устранение патогенных бактерий, вызывающих воспаление, за счет проявления антагонистической активности и способности к адгезии). Примером таких пробиотиков является штамм *Bifidobacterium longum subsp. longum* GT15 с иммуномодулирующей активностью.

Определенную пользу могут принести пробиотики с антиоксидантной активностью, направленной на восстановление здоровья в стрессорных условиях. Пример: штамм *L. brevis* 47f, содержащий гены синтеза и метаболизма соединений с антиоксидантной активностью.

И, наконец, с учетом того, что ЭТ грамотрицательной микрофлоры — облигатный фактор патогенеза БА, независимо от фенотипа воспаления и входных ворот (через ЖКТ или ингаляционно), обязательными являющимися способы борьбы с эндотоксиновой агрессией. К ним от-

носится еще недостаточно оцененный в аллергологии, в частности, в астмологии, метод энтеросорбции [13, 14]. Его применение полезно и необходимо, т.к. обеспечивает достоверный дезинтоксикационный эффект, способствует устранению клинических симптомов, отклонений лабораторных показателей, облегчает течение аллергических заболеваний и уменьшает количество приступов бронхиальной обструкции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ / CONFLICT OF INTEREST

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author states that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. и др. 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.
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. EDN HLQAP.
3. Бойцова Е.А., Косенкова Т.В., Богданова Н.М. и др. Формирование пищевой аллергии у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой. В сборнике: Материалы XXVI Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». 2019: 11–3.
4. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. и др. Иммунитет и атопия. Особенности у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 233–40.
5. Закиров Ф.Р., Шестакова М.Д. Бронхиальная астма и заболевания желудочно-кишечного тракта у детей. Механизмы взаимосвязи. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(4): 86–97.
6. Здоровенко Г.М., Здоровенко Е.Л. Липополисахариды *Pseudomonas syringae*. Структура и иммунологические и химические характеристики как основа классификации штамма. Микробиология. 2010; 79(1): 52–62.
7. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 62–83.
8. Костинов М.П., Булгакова В.А., Абасова З.Р. и др. Иммунокоррекция в педиатрии. М.: Медицина для всех; 2001.
9. Лиходед В.Г. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в физиологии и патологии человека. БОНЦ УрО

- ПАН. 2012; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endotoksina-kishechnoy-mikroflory-v-fiziologii-i-patologii-cheloveka> (дата обращения: 17.04.2022)
10. Маланичева Т.Г., Закирова А.М., Сулейманова З.Я. Эффективность энтеросорбции у детей с бронхиальной астмой, протекающей в условиях эндотоксинеми. *Фарматека*. 2017; 1(334): 46–9.
 11. Нестеренко З.В. Пищевая аллергия и бронхиальная астма у детей. *Медицина: теория и практика*. 2019; 4(1): 291.
 12. Нестеренко З.В., Булатова Е.М., Лагно О.В. Формирование новой концептуальной платформы в астмологии. *ЕААСИ-2018. Педиатр*. 2019; 10(4): 103–10. DOI: 10.17816/PED104103-110.
 13. Новикова В.П., Косенкова Т.В., Листопадова А.П. и др. Возможности энтеросорбции при лечении подростков с бронхиальной астмой. В сборнике: *Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции*. 2017: 296–306.
 14. Новикова В.П., Листопадова А.П., Замятина Ю.Е. и др. Влияние коррекции микробиоты на частоту рецидивов бронхиальной астмы у детей. *Медицина: теория и практика*. 2018; 3(1): 73–4.
 15. Новикова В.П., Листопадова А.П., Косенкова Т.В. и др. Кишечная микробиота у детей с бронхиальной астмой. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2017; 4 (65): 30–4.
 16. Опарина О.Н. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в адаптации к физическим нагрузкам. Дис. ... д-ра биол. наук. М.; 2005: 244.
 17. Хавкин А.И., Косенкова Т.В., Бойцова Е.А. и др. Микробиота кишечника как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии. В книге: *Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция*. М.; 2019: 323–36.
 18. Arrieta M.C., Sadarangani M., Brown E.M. et al. A humanized microbiota mouse model of ovalbumin-induced lung inflammation. *Gut microbes*. 2016; 7(4): 342–52. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1182293>.
 19. Coats S.R., Pham T.T., Bainbridge B.W. et al. MD-2 mediates the ability of tetra-acylated and penta-acylated lipopolysaccharides to antagonize Escherichia coli lipopolysaccharide at the TLR4 signaling complex. *J Immunol*. 2005; 175(7): 4490–8. DOI: 10.4049/jimmunol.175.7.4490.
 20. Debarry J., Hanuszkiewicz A., Stein K. et al. The allergy-protective properties of Acinetobacter lwoffii F78 are imparted by its lipopolysaccharide. *Allergy*. 2010; 65(6): 690–7. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02253.x. Epub 2009 Nov 11.
 21. Dotterud C.K., Storrø O., Johnsen R., Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol*. 2010; 163(3): 616–23. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09889.x. Epub 2010 Jun 9.
 22. Doyen V., Kassenger Z., Dinh D.H., Michel O. Time course of endotoxin-induced airways' inflammation in healthy subjects. *Inflammation*. 2012; 35(1): 33–8. DOI: 10.1007/s10753-010-9286-0.
 23. Durack J., Kimes N.E., Lin D.L. Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by Lactobacillus supplementation. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 707. DOI: 10.1038/s41467-018-03157-4. PMID: 29453431
 24. Feehley T., Belda-Ferre P., Nagler C.R. What's LPS got to do with it? a role for gut LPS variants in driving autoimmune and allergic disease. *Cell Host Microbe*. 2016; 19: 572–4. DOI: 10.1016/j.chom.2016.04.025.
 25. Gereda J.E., Leung D.Y., Thatayatikom A. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet*. 2000; 355(9216): 1680–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02239-x.
 26. Grootendorst D.C., Gauw S.A., Baan R. et al. Does a single dose of the phosphodiesterase 4 inhibitor, cilomilast (15 mg), induce bronchodilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Pulm Pharmacol Ther*. 2003; 16(2): 115–20. DOI: 10.1016/S1094-5539(02)00172-4.
 27. Hansbro P.M., Kim R.Y., Starkey M.R. et al. Mechanisms and treatments for severe, steroid-resistant allergic airway disease and asthma. *Immunol Rev*. 2017; 278(1): 41–62. DOI: 10.1111/imr.12543. PMID: 28658552.
 28. Kim Y.K., Oh S.Y., Jeon S.G. et al. Airway exposure levels of lipopolysaccharide determine type 1 versus type 2 experimental asthma. *J Immunol*. 2007; 17(8): 5375–82. DOI: 10.4049/jimmunol.178.8.5375.
 29. Leone S., Silipo A., Nazarenko L. et al. Molecular structure of endotoxins from Gram-negative marine bacteria: an update. *Marine drugs*. 2007; 5(3): 85–112. <https://doi.org/10.3390/md503085>.
 30. Leynaert B., Guilleud-Bataille M., Soussan D. et al. Association between farm exposure and atopy, according to the CD14 C-159T polymorphism. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(3): 658–65. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.06.015. Epub 2006 Jul 28.
 31. Lluís A., Depner M., Gaugler B. et al. Increased regulatory T-cell numbers are associated with farm milk exposure and lower atopic sensitization and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 551–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.034.
 32. Loss G., Bitter S., Wohlgensinger J. et al. Prenatal and early-life exposures alter expression of innate immunity genes: the PASTURE cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(2): 523–30.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.049.
 33. Masuda A., Yoshikai Y., Aiba K., Matsuguchi T. Th2 cytokine production from mast cells is directly induced by lipopolysaccharide and distinctly regulated by c-Jun N-terminal kinase and p38 pathways. *J Immunol*. 2002; 169(7): 3801–10. DOI: 10.4049/jimmunol.169.7.3801.

34. Michel O., Dentener M., Corazza F. et al. 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): 797–804. DOI: 10.1067/mai.2001.114249.
35. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005; 26(2): 319–38. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
36. Rabe K.F., Watz H., Baraldo S. et al. Anti-inflammatory effects of roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease (ROBERT): a 16-week, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(11): 827–36. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30331-X. Epub 2018 Sep 14. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2018 Oct 12.
37. Riedler J., Braun-Fahrlander C., Eder W. et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2001; 358(9288): 1129–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06252-3.
38. Rosenfeld Y., Sahl H.G., Shai Y. Parameters involved in antimicrobial and endotoxin detoxification activities of antimicrobial peptides. *Biochemistry.* 2008; 47(24): 6468–78. DOI: 10.1021/bi800450f. Epub 2008 May 23.
39. Roussel S., Sudre B., Reboux G. et al. Exposure to moulds and actinomycetes in Alpine farms: a nested environmental study of the PASTURE cohort. *Environ Res.* 2011; 111(6): 744–50. DOI: 10.1016/j.envres.2011.05.002. Epub 2011 May 19.
40. Schuijs M.J., Willart M.A., Vergote K. et al. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science.* 2015; 349(6252): 1106–10. DOI: 10.1126/science.aac6623.
41. Simpson J.L., Grissell T.V., Douwes J. et al. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax.* 2007; 62(3): 211–8. DOI: 10.1136/thx.2006.061358. Epub 2006 Jul 14.
42. Sordillo J.E., Hoffman E.B., Celedón J.C. et al. Multiple microbial exposures in the home may protect against asthma or allergy in childhood. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40(6): 902–10. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03509.x. Epub 2010 Apr 13.
43. Stokholm J., Blaser M.J., Thorsen J. et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 141. DOI: 10.1038/s41467-017-02573-2. Erratum in: *Nat Commun.* 2018; 9(1): 704.
44. Vatanen T., Kostic A.D., d’Hennezel E. et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell.* 2016; 165(4): 842–53. DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.007. Epub 2016 Apr 28. Erratum in: *Cell.* 2016; 165(6): 1551.
2. Anohin V.A., Bulatova G.R., Krupnik A.N., Yakovlev MYu. Sistemnaya endotoksinemiya i bronhoobstruktivnyj sindrom pri ostroj respiratornoj virusnoj infekcii u detej [Systemic endotoxemia and broncho-obstructive syndrome in acute respiratory viral infection in children]. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 1992; 73(2): 8–12. EDN HLQAI. (in Russian).
3. Bojcova E.A., Kosenkova T.V., Bogdanova N.M. i dr. Formirovanie pishchevoj allergii u detej, rozhdennoj ot materej s bronhial’noj astmoj [Formation of food allergy in children born to mothers with bronchial asthma]. V sbornike: *Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG “Aktual’nye problemy abdominal’noj patologii u detej”.* 2019; 11–3. (in Russian).
4. Gurina O.P., Blinov A.E., Varlamova O.N. i dr. Immunitet i atopiya. Osobennosti u detej [Immunity and atopy. Features in children]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2019; 4(1): 233–40. (in Russian).
5. Zakirov F.R., Shestakova M.D. Bronhial’naya astma i zabolevaniya zheludочно-kishechnogo trakta u detej [Bronchial asthma and diseases of the gastrointestinal tract in children]. *Mekhanizmy vzaimosvyazi. Universitetskij terapevticheskij vestnik.* 2020; 2(4): 86–97. (in Russian).
6. Zdorovenko G.M., Zdorovenko E.L. Lipopolisaharidy *Pseudomonas syringae*. Struktura i immunologicheskie i himicheskie harakteristiki kak osnova klassifikacii shtamma [lipopolysaccharides of *Pseudomonas syringae*. Structure and immunological and chemical characteristics as the basis of strain classification]. *Mikrobiologiya.* 2010; 79(1): 52–62. (in Russian).
7. Kosenkova T.V., Novikova V.P. Bronhial’naya astma i ozhirenie u detej. Mekhanizmy vzaimosvyazi [Bronchial asthma and obesity in children. interconnection mechanisms]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2019; 4(1): 62–83. (in Russian).
8. Kostinov M.P., Bulgakova V.A., Abaeva Z.R. i dr. Immunokorrekcija v pediatrii [Immunocorrection in Pediatrics]. Moskva: *Medicina dlya vsekh*; 2001. (in Russian).
9. Lihoded V.G. Rol’ endotoksina kishechnoj mikroflory v fiziologii i patologii cheloveka [The role of intestinal microflora endotoxin in human physiology and pathology]. *BONC UrO RAN.* 2012; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endotoksina-kishechnoy-mikroflory-v-fiziologii-i-patologii-cheloveka> (data obrashcheniya: 17.04.2022). (in Russian).
10. Malanicheva T.G., Zakirova A.M., Sulejmanova Z.Ya. Effektivnost’ enterosorbicii u detej s bronhial’noj astmoj, protokayushchej v usloviyah endotoksinemii [Efficiency of enterosorption in children with bronchial asthma, progressing in the conditions of endotoxemia].

REFERENCES

1. Anihovskaya I.A., Beloglazov V.A., Gordienko A.I. i dr. Kratkaya istoriya izucheniya roli kishechnogo faktora v starenii i/ili indukcii sistemnoy vospaleniya: dos-

- of enterosorption in children with bronchial asthma occurring under conditions of endotoxemia]. *Farmateka*. 2017; 1 (334): 46–9. (in Russian).
11. Nesterenko Z.V. Pishchevaya allergiya i bronhial'naya astma u detej [Food allergies and bronchial asthma in children]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2019; 4(1): 291. (in Russian).
 12. Nesterenko Z.V., Bulatova E.M., Lagno O.V. Formirovanie novoj konceptual'noj platformy v astmologii [Formation of a new conceptual platform in asthmology]. *EAACI-2018. Pediatr*. 2019; 10(4): 103–10. DOI: 10.17816/PED104103-110. (in Russian).
 13. Novikova V.P., Kosenkova T.V., Listopadova A.P. i dr. Vozmozhnosti enterosorbicii pri lechenii podrostkov s bronhial'noj astmoj [Possibilities of enterosorption in the treatment of adolescents with bronchial asthma]. V sbornike: *Sovremennye problemy podrostkovoj mediciny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi* Sbornik trudov Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii. 2017: 296–306. (in Russian).
 14. Novikova V.P., Listopadova A.P., Zamyatina Yu.E. i dr. Vliyanie korrekcii mikrobioty na chastotu recidivov bronhial'noj astmy u detej [Influence of microbiota correction on the frequency of relapses of bronchial asthma in children]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2018; 3 (1): 73–4. (in Russian).
 15. Novikova V.P., Listopadova A.P., Kosenkova T.V. Kishechnaya mikrobiota u detej s bronhial'noj astmoj [Gut microbiota in children with bronchial asthma]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*. 2017; 4(65): 30–4. (in Russian).
 16. Oparina O.N. Rol' endotoksina kishhechnoj mikroflory v adaptacii k fizicheskim nagruzkam [The role of endotoxin of the intestinal microflora in adaptation to physical stress]. *Dis. ... d-ra biol. nauk. M.*; 2005: 244. (in Russian).
 17. Havkin A.I., Kosenkova T.V., Bojcova E.A. i dr. Mikrobiota kishhechnika kak epigeneticheskij faktor formirovaniya pishchevoj allergii [Gut microbiota as an epigenetic factor in the formation of food allergy]. V knige: *Kishechnaya mikrobiota u detej: norma, narusheniya, korrekciya*. Moskva; 2019: 323–36. (in Russian)
 18. Arrieta M.C., Sadarangani M., Brown E.M. et al. A humanized microbiota mouse model of ovalbumin-induced lung inflammation. *Gut microbes*. 2016; 7(4): 342–52. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1182293>.
 19. Coats S.R., Pham T.T., Bainbridge B.W. et al. MD-2 mediates the ability of tetra-acylated and penta-acylated lipopolysaccharides to antagonize Escherichia coli lipopolysaccharide at the TLR4 signaling complex. *J Immunol*. 2005; 175(7): 4490–8. DOI: 10.4049/jimmunol.175.7.4490.
 20. Debarry J., Hanuszkiewicz A., Stein K. et al. The allergy-protective properties of Acinetobacter lwoffi F78 are imparted by its lipopolysaccharide. *Allergy*. 2010; 65(6): 690–7. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02253.x. Epub 2009 Nov 11.
 21. Dotterud C.K., Storø O., Johnsen R., Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol*. 2010; 163(3): 616–23. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09889.x. Epub 2010 Jun 9.
 22. Doyen V., Kassenger Z., Dinh D.H., Michel O. Time course of endotoxin-induced airways' inflammation in healthy subjects. *Inflammation*. 2012; 35(1): 33–8. DOI: 10.1007/s10753-010-9286-0.
 23. Durack J., Kimes N.E., Lin D.L. Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by Lactobacillus supplementation. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 707. DOI: 10.1038/s41467-018-03157-4. PMID: 29453431
 24. Feehley T., Belda-Ferre P., Nagler C.R. What's LPS got to do with it? a role for gut LPS variants in driving autoimmune and allergic disease. *Cell Host Microbe*. 2016; 19: 572–4. DOI: 10.1016/j.chom.2016.04.025.
 25. Gereda J.E., Leung D.Y., Thatayatikom A. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet*. 2000; 355(9216): 1680–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02239-x.
 26. Grootendorst D.C., Gauw S.A., Baan R. et al. Does a single dose of the phosphodiesterase 4 inhibitor, cilomilast (15 mg), induce bronchodilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Pulm Pharmacol Ther*. 2003; 16(2): 115–20. DOI: 10.1016/S1094-5539(02)00172-4.
 27. Hansbro P.M., Kim R.Y., Starkey M.R. et al. Mechanisms and treatments for severe, steroid-resistant allergic airway disease and asthma. *Immunol Rev*. 2017; 278(1): 41–62. DOI: 10.1111/imr.12543. PMID: 28658552.
 28. Kim Y.K., Oh S.Y., Jeon S.G. et al. Airway exposure levels of lipopolysaccharide determine type 1 versus type 2 experimental asthma. *J Immunol*. 2007; 178(8): 5375–82. DOI: 10.4049/jimmunol.178.8.5375.
 29. Leone S., Silipo A., Nazarenko L. et al. Molecular structure of endotoxins from Gram-negative marine bacteria: an update. *Marine drugs*. 2007; 5(3): 85–112. <https://doi.org/10.3390/md503085>.
 30. Leynaert B., Guilleud-Bataille M., Soussan D. et al. Association between farm exposure and atopy, according to the CD14 C-159T polymorphism. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(3): 658–65. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.06.015. Epub 2006 Jul 28.
 31. Lluís A., Depner M., Gaugler B. et al. Increased regulatory T-cell numbers are associated with farm milk exposure and lower atopic sensitization and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 551–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.034.
 32. Loss G., Bitter S., Wohlgensinger J. et al. Prenatal and early-life exposures alter expression of innate immunity genes: the PASTURE cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(2): 523–30.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.049.

33. Masuda A., Yoshikai Y., Aiba K., Matsuguchi T. Th2 cytokine production from mast cells is directly induced by lipopolysaccharide and distinctly regulated by c-Jun N-terminal kinase and p38 pathways. *J Immunol.* 2002; 169(7): 3801–10. DOI: 10.4049/jimmunol.169.7.3801.
34. Michel O., Dentener M., Corazza F. et al. 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): 797–804. DOI: 10.1067/mai.2001.114249.
35. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005; 26(2): 319–38. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
37. Riedler J., Braun-Fahrlander C., Eder W. et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2001; 358(9288): 1129–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06252-3.
38. Rosenfeld Y., Sahl H.G., Shai Y. Parameters involved in antimicrobial and endotoxin detoxification activities of antimicrobial peptides. *Biochemistry.* 2008; 47(24): 6468–78. DOI: 10.1021/bi800450f. Epub 2008 May 23.
39. Roussel S., Sudre B., Reboux G. et al. Exposure to moulds and actinomycetes in Alpine farms: a nested environmental study of the PASTURE cohort. *Environ Res.* 2011; 111(6): 744–50. DOI: 10.1016/j.envres.2011.05.002. Epub 2011 May 19.
40. Schuijs M.J., Willart M.A., Vergote K. et al. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science.* 2015; 349(6252): 1106–10. DOI: 10.1126/science.aac6623.
41. Simpson J.L., Grissell T.V., Douwes J. et al. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax.* 2007; 62(3): 211–8. DOI: 10.1136/thx.2006.061358. Epub 2006 Jul 14.
42. Sordillo J.E., Hoffman E.B., Celedón J.C. et al. Multiple microbial exposures in the home may protect against asthma or allergy in childhood. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40(6): 902–10. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03509.x. Epub 2010 Apr 13.
43. Stokholm J., Blaser M.J., Thorsen J. et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 141. DOI: 10.1038/s41467-017-02573-2. Erratum in: *Nat Commun.* 2018; 9(1): 704.
44. Vatanen T., Kostic A.D., d’Hennezel E. et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell.* 2016; 165(4): 842–53. DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.007. Epub 2016 Apr 28. Erratum in: *Cell.* 2016; 165(6): 1551.