

Минеева А.А., Макарова Л.В., Антонов О.В.

TOLL-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ЧАСТЬ 2

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099,
г. Омск, ул. Ленина, 12

Резюме. Последнее десятилетие внимание исследователей привлекают Toll-подобные рецепторы, которые обеспечивают узнавание патогенов и запуск иммунного ответа на них. Как участники острых инфекционных процессов, при неадекватной стимуляции, связанной с мутацией генов, регулирующих экспрессию рецепторов, они вызывают инициацию или обострение астмы у предрасположенных лиц. При этом сниженная функция рецепторов приводит к недостаточному иммунному ответу при респираторных инфекционных заболеваниях, что также приводит к обострению бронхиальной астмы. Помимо этого, Toll-подобные рецепторы являются непосредственными элементами патогенеза бронхиальной астмы, поддерживающими или снижающими воспаление. Таким образом, Toll-подобные рецепторы могут не только усугублять течение астмы, но и предотвращать обострения заболевания. Знание о роли данных рецепторов в патофизиологии бронхиальной астмы необходимо для усовершенствования методов диагностики и своевременного выявления заболевания. Используя данные об эффектах, реализуемых рецепторами, разрабатываются лекарственные средства, которые являются антагонистами или агонистами определенного Toll-подобного рецептора. Применение препаратов, воздействующих на рецепторы, в лечении и профилактике астмы в дальнейшем может привести к повышению контроля течения заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Toll-подобные рецепторы, Т-хелперы, патогенез, иммунный ответ, TLR-2, TLR-4

Mineeva A.A., Makarova L.V., Antonov O.V.

TOLL-LIKE RECEPTORS AND BRONCHIAL ASTHMA: PART 2

Omsk State Medical University, Omsk, Russia, 12 Lenina str., 644099

Abstract. For the last decade, the attention of researchers has been attracted by Toll-like receptors that provide recognition of pathogens and trigger an immune response to them. As participants in acute infectious processes, with inadequate stimulation associated with mutation of genes regulating expression of the receptors, they cause the initiation or exacerbation of asthma in predisposed individuals. At the same time, the reduced function of the receptors leads to an insufficient immune response in respiratory infectious diseases, which also leads to an exacerbation of bronchial asthma. In addition, Toll-like receptors are direct elements of the pathogenesis of bronchial asthma, supporting or reducing inflammation. Thus, Toll-like receptors can not only aggravate the course of asthma, but also prevent exacerbations of the disease. Knowledge of the role of these receptors in the pathophysiology of bronchial asthma is necessary to improve diagnostic methods and timely detection of the disease. Using data on the effects realized by the receptors, medicines are being developed that are antagonists or agonists of a Toll-like receptors. The use of medicines acting on receptors in the treatment and prevention of asthma in the future may lead to increased control over the course of the disease.

Key words: bronchial asthma, Toll-like receptors, T-helpers, pathogenesis, immune response, TLR-2, TLR-4

Бронхиальная астма (БА) является хроническим заболеванием дыхательных путей, возникающим в результате взаимодействия широкого спектра эндогенных и экзогенных факторов. На данный момент как ведущее патогенетическое звено рассматриваются Т-хелперы второго типа (Th-2), с которыми связывают гиперреактивный процесс и воспаление дыхательных путей [1, 2]. Однако рост заболеваемости, трудности в своевременной диагностике лечения и профилактике диктуют необходимость более глубокого понимания того, что лежит в основе БА [3, 4]. И, вероятно, одним из решений данной проблемы является рассмотрение эндогенных факторов формирования БА.

За последнее время появилось достаточно много работ, посвященных Toll-подобным рецепторам, отвечающим за распознавание патогенов и индукцию иммунного ответа. Уже установлено, что данные рецепторы играют непосредственную роль в патогенезе БА как элементы, снижающие или усиливающие воспалительный процесс. Но данные исследований демонстрируют противоречивую роль рецепторов, и определение значения Toll-рецепторов в патогенезе БА является актуальной задачей, в том числе потому, что полученные результаты открывают новые возможности в диагностике, лечении и профилактике БА [5].

Цель исследования: рассмотрение отдельных представителей семейства Toll-подобных рецепторов и анализ их роли в патогенезе БА.

Материалы и методы. Материалами обзора являются источники литературы, посвященные роли Toll-подобных рецепторов в патогенезе БА, а также новым лечебным подходам к терапии БА с использованием информации о роли данных рецепторов в инициации, течении и обострении БА.

Результаты и обсуждение. Toll-подобные рецепторы (TLRs – Toll like receptors) – семейство рецепторов, которые реализуют распознавание патогенных молекул, располагаясь на различных клетках иммунной системы [6]. В патогенезе БА наибольшее внимание привлекают поверхностные TLR-2 и TLR-4, так как они распознают большое количество лигандов [1, 5]. TLR-2 – основной рецептор, идентифицирующий элементы клеточной стенки грамположительных бактерий, в частности, липотейхоевую кислоту и пептидогликан, компонентов микоплазм, зимозан дрожжей [5]. TLR-2 выделяется своей способностью к кооперации с другими представителями Toll-подобных рецепторов, к образованию гетеродимеров TLR-2/TLR-1, TLR-2/TLR-6. За счет этого расширяется спектр распознаваемых лигандов [7, 8]. TLR-2 присутствуют на поверхности лейкоцитов, Т-лимфоцитов, дендритных клеток, эозинофилов и контролируют течение разнообразных инфекций, вызванных бактериями [7].

Имеются противоречивые данные о роли TLR-2 в патофизиологии БА. Согласно исследованию Л.В. Ганковской и соавторов [9], при БА наблюдается повышенная экспрессия рецепторов. В обзорной статье А. Zakeri и М. Russo [10] отмечается проаллергическая роль TLR-2 в патогенезе БА, ассоциированной с грибковыми триггерами. Исследование М. Коррри и S. Tormanen [11] показывает, что TLR-2, а также TLR-1 и TLR-10 играют важную роль в развитии детской БА, особенно возникающей после перенесенного бронхиолита.

TLR-2 участвует в воспалительных процессах, в том числе посредством рецептора NLRP-3 (nod-like receptor with pyrin domain containing-3), который запускает формирование соответствующей инфламмасомы [1]. Инфламмасома NLRP-3 выполняет защитную функцию в ответе на патоген, но также она может быть вовлечена в процесс инициации и усугубления хронических воспалительных заболеваний из-за аномалий ее активации [12]. Изменения со стороны TLR-2 или NLRP-3 может привести к гиперсекреции цитокинов, приводя к обострению БА. Другой механизм участия TLR-2 в воспалении реализуется за счет увеличения продукции стромального лимфопоэтина тимуса, что может стать причиной запуска Th-2 иммунного ответа [1]. Уровень данного рецептора влияет на хемотаксис базофилов в легкие с помощью связывания с С-С-хемокин лиганд-2 [13]. При дефиците TLR-2 или введении антагонистов этого рецептора наблюдалось снижение образования хемокинов, лимфопоэтина, что угнетало симптоматику аллергической БА [1, 13]. Но при этом через сигнальные пути TLR-2 изменяется число Т-регуляторных клеток, за счет чего снижается вероятность обострения БА [14].

TLR-4 экспрессируется на плазматической мембране макрофагов, моноцитов, дендритных клеток, на эозинофилах, лимфоцитах [7]. У данного рецептора имеется множество лигандов, в первую очередь, это липополисахариды грамотрицательных бактерий, а также пневмолизин *Streptococcus pneumoniae*, шаперон 60 *Chlamydia pneumoniae* [10, 15]. Липополисахариды повсеместно встречаются в окружающей среде. Большинство аллергенов в своем составе имеют липополисахариды, а некоторые из них структурно гомологичны TLR-4, например, антигены клеща домашней пыли. Вдыхание липополисахаридов вызывает чрезмерный Th-2 иммунный ответ, следовательно, аллергическую БА [1, 10]. TLR-2, TLR-4 могут модулировать Th-ответ в зависимости от генетических особенностей человека и инфицирующей нагрузки; попадание в организм низких уровней липополисахаридов играет более значимую роль в развитии БА, чем вдыхание высоких, как правило, вызывая Th-2 ответ [16],

17]. В добавление к этому есть исследования, утверждающие, что высокие дозы липополисахаридов при воздействии на организм не только не вызывали проявления БА, но и защищали от эозинофилии, гиперпродукции цитокинов Th-2 ответа, одновременно увеличивая продукцию гамма-интерферона и реализуя Th-1 ответ [18]. Исследование Shalaby K.H. et al. [19] показало, что повторное введение низких доз липополисахаридов, наоборот, оказывало защитное действие, снижая выработку цитокинов в дыхательных путях. Формирование аллергической БА, опосредованной клещами домашней пыли, D.H. Kim et al. [20] связывают с блокированием апоптоза нейтрофилов с помощью TLR-4. Наличие липополисахаридов в домашней пыли усугубляет течение БА, вызывая ее обострение [21].

Утверждается, что TLR-4 является обязательным звеном в патогенезе аллергической БА [22]. По данным Л.А. Белоглазова и соавт. [23] тучные клетки влияют на течение аллергического процесса в дыхательных путях посредством TLR-4, то есть активация этих рецепторов приводит к инициации или обострению БА. То же касается TLR-2 и TLR-4, имеющих на поверхности моноцитов, макрофагов. Помимо вовлечения данных рецепторов в патофизиологию БА с высоким Th-2 ответом, TLR-2 и TLR-4 участвуют в патогенезе БА с низким уровнем иммунного ответа 2 типа [1]. Исследование Л. В. Ганковской и соавт. [24] указывает на наличие повышенной экспрессии TLR-4, а также TLR-2 у пациентов с тяжелой БА. Авторы подчеркивают отсутствие единого взгляда на роль TLR-4 в патогенезе БА, так как существуют данные как о проаллергическом, так и противовоспалительном эффекте рецепторов [24].

Противоречивость результатов исследований может быть связана с отличием выраженности экспрессии Toll-рецепторов при различной степени тяжести БА [5, 22]. Генетический полиморфизм TLRs также может обуславливать различия в экспрессии Toll-рецепторов [25, 26]. Еще одним важным фактором разных ответов Toll-рецепторов на один и тот же причинный фактор, является возраст пациента. Обычно сигнальные пути TLR-4 приводят к активации Th-1 ответа; в раннем же возрасте наблюдается снижение экспрессии TLR-4 и смещение иммунного баланса в сторону Th-2 ответа. В последнем случае иммунный ответ является недостаточно интенсивным для элиминации патогена, в результате чего ребенок становится подвержен аллергической БА [24, 27]. Таким образом, через TLR-2 и TLR-4 в зависимости от первичного сигнала реализуется и про-, и противовоспалительный ответ; в обоих случаях нарушения со стороны рецепторного восприятия могут привести к формированию или усугублению течения БА за счет чрезмерного воспалительного ответа или недостаточного протективного действия.

Дефекты в работе Toll-подобных рецепторов могут быть обусловлены мутациями, полиморфизмом генов, отвечающих за экспрессию рецепторов. В результате нарушается структура TLR-4, а за этим и регуляция врожденного иммунного ответа. Предполагается, что это может играть важную роль в дисбалансе между иммунными ответами 1 и 2 типа, и подтверждается исследованиями, показывающими взаимосвязь полиморфных генов, кодирующих работу TLR-4, с развитием БА или наличием факторов риска в виде другой патологии дыхательных путей – склонности к затяжному течению пневмоний, повышенной восприимчивости к туберкулезу [23]. Полиморфизм TLR-2 также связан с аномальным иммунным ответом, приводящим к развитию БА [25]. Полиморфизм генов, отвечающих за формирование атопии, которая в большинстве случаев предшествует развитию БА у детей, также представляет интерес [5]. Сейчас больше внимания уделяется роли провоспалительного действия в патогенезе БА, реализуемого с помощью TLR-2, TLR-4, поэтому в качестве будущей терапевтической тактики рассматривается ингибирование эффектов, реализуемых посредством данных рецепторов [28, 29].

Другие поверхностные Toll-рецепторы также принимают участие в патогенезе БА. TLR-1 можно обнаружить на большом количестве клеток, в том числе дендритных и В-клетках [30, 31]. Полиморфизм генов TLR-1 проявляется повышенной продукцией некоторых цитокинов и предрасположенностью к БА [25, 31, 32]. В обзоре литературы О.Ю. Кытиковой и соавт. [1] утверждается, что при БА наблюдается высокий уровень продукции TLR-1. Но там же приводится информация о том, что при введении агонистов рецептора наблюдалось снижение симптоматики БА, что свидетельствует и о защитной функции TLR-1 [1].

Одним из важных лигандов TLR-5 является флагеллин – компонент бактерий, в том числе вызывающих заболевания дыхательных путей. В ответ на инфицирование бактериями в респираторной системе

индуцируется Th-2 ответ [25, 33]. Флагеллин также присутствует в составе домашней пыли, являясь постоянным фактором, провоцирующим воспалительный процесс в дыхательных путях [10, 33]. С другой стороны, у пациентов с тяжелой БА наблюдается уменьшение экспрессии TLR-5, что может приводить к большей уязвимости в отношении инфекционных заболеваний, а это, в свою очередь, повышает вероятность обострения патологического процесса [25].

TLR-6 активируются при аллергической БА, при которой аллергеном выступают элементы грибов, так как рецептор участвует в распознавании зимозана. Причем эти рецепторы играют защитную функцию, инициируя Th-1 и Th-17 иммунные ответы [10, 25]. При нарушении функции в результате мутации, дефиците TLR-6 значительно повышается вероятность развития аллергической БА [25]. Таким образом, агонисты данных рецепторов также могут рассматриваться в качестве лекарственных средств при БА.

Про TLR-10 известно немного; они экспрессируются в основном на В-клетках, но какие лиганды распознает рецептор пока не открыто. Предполагается, что генетический полиморфизм данного рецептора также играет роль в формировании БА [25, 34].

Эндосомальные Toll-рецепторы также активно исследуются в контексте патогенеза БА. Особенностью TLR-3 является то, что он обеспечивает распознавание двухцепочечной РНК. Во время инфекции, вызванной риновирусом, вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, увеличивается экспрессия TLR-3 для противовирусного ответа [7, 35]. Несмотря на то, что в данном случае запускается Th-1 ответ, обострения БА часто связаны с острыми респираторными вирусными инфекциями, следовательно, TLR-3 играет роль в патогенезе заболевания [36]; TLR-3 ассоциируют с инициацией воспаления при БА. В статье А.И. Параіоанну et al. [37] указывается, что у мышей активация TLR-3 вызывала воспаление и нарушение дыхательной функции. В работе О.Ю. Кытиковой и соавт. [25] показано, что цитокины, вырабатываемые при активации TLR-3, вызывают эозинофильное воспаление.

TLR-7 и TLR-8 сходны функционально, поэтому данные рецепторы часто исследуются вместе [1]. Рецепторы локализуются в эндосомах, находящихся в нейтрофилах, моноцитах, дендритных клетках, TLR-7 также присутствуют в В-клетках, а TLR-8 – в Т-клетках [37, 38]; они участвуют в распознавании одноцепочечной РНК [7]. А. И. Параіоанну et al. [37] в своей работе высказали предположение о том, что данные рецепторы также вызывают обострения БА, за счет своего участия в противовирусном ответе, и установлено, что, как минимум, полиморфизм TLR-7 связан с развитием БА. Данные исследований Н. Rupani et al. [39] свидетельствуют о том, что у пациентов БА TLR-7 снижены, в частности, это касается тяжелого течения БА, что может способствовать частым вирусным инфекциям и обострениям БА. L. Hatchwell et al. [40] установили, что у пациентов с БА наблюдалась сниженная экспрессия TLR-7.

На животных моделях агонисты TLR-7 уменьшали гиперреактивность дыхательных путей, эозинофилию, ремоделирование, а у «нокаутных» по данному рецептору мышей после респираторной вирусной инфекции наблюдались симптомы БА. Помимо этого, есть исследование, которое показывает вовлечение TLR-7 в процесс расслабления дыхательных путей, что в дальнейшем может быть использовано в качестве терапевтической стратегии [10]. Вместе с тем, агонисты TLR-7 предлагают использовать, основываясь на его способности снижать воспаление при БА [25].

О TLR-8 имеется мало информации, О.Ю. Кытикова и др. [1] объясняют это общностью их функции с TLR-7.

TLR-9 распознает фрагменты ДНК вирусов, бактерий [1, 10]. Исследования показали, что у пациентов с БА активация TLR-9 приводит к снижению аллергического воспаления [40]. Также происходит стимулирование действия Т-регуляторных клеток, в результате чего подавляется чрезмерный иммунный ответ 2 типа. Противоаллергическое действие TLR-9 связывают с его способностью восстанавливать иммунный баланс между Th-2 и Th-1 ответами. Это реализуется посредством продукции моноклональных антител, которые нейтрализуют противовоспалительные медиаторы [9, 10]. При взаимодействии с лигандом TLR-9 может напрямую снижать синтез IgE и интерлейкина-4 [41, 42]. Мутации в генах TLR-9 повышают риск развития БА во взрослом возрасте [10], но есть исследование, показывающее, что одонуклеотидная замена в одном из генов, ответственных за экспрессию TLR-9, наоборот, приводит к формированию БА, легче поддающейся контролю [5]. Синтетические лиганды – агонисты TLR-9

являются перспективным лекарственным средством в борьбе с БА [41, 42].

Заключение. В литературе имеются противоречивые данные о роли отдельных TLRs в патофизиологии БА, но их участие в патогенезе заболевания является установленным, по данным большинства авторов. Так как БА и сейчас представляет собой актуальную проблему, более детальное изучение патогенетических механизмов может привести к совершенствованию диагностики, лечения и профилактики. Ведется поиск лекарственных средств для поддержания контроля над течением БА, основываясь на эффектах, развивающихся при стимуляции рецептора. Так, исследуется применение антагонистов TLR-2 и TLR-4 и агонистов TLR-9. Воздействие на более глубокие патогенетические звенья, рецепторы, вероятно, должно привести к разработке новых эффективных стратегий лечения и поддержанию качества жизни пациентов с БА на высоком уровне. Поэтому дальнейшее изучение Toll-подобных рецепторов может привести к большему пониманию механизмов развития заболевания и появлению новых методов борьбы с ним.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов.

Минеева А.А. – 40% (сбор данных научной литературы, анализ информации, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Макарова Л.В. – 40% (анализ информации, научное редактирование, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Антонов О.В. – 20% (анализ информации, научное и техническое редактирование, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Материалы статьи соответствуют научной специальности:

3.1.21. – Педиатрия

3.3.3 – Патологическая физиология

Список литературы:

1. Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Toll-подобные рецепторы в патофизиологии бронхиальной астмы. Пульмонология. 2021. 31 (3). 348–354. DOI 10.18093/0869-0189-2021-31-3-348-354.
2. Chung K.F., Dixey P., Abubakar-Waziri H., et al. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. Chin Med J. 2022. 135(10). 1141-1155. DOI 10.1097/CM9.0000000000001990.
3. Kunc P., Fabry J., Lucanska M., Pecova R. Biomarkers of Bronchial Asthma. Physiol Res. 2020. 69 (1). 29–34. DOI 10.33549/physiolres.934398.
4. Thomas D., McDonald V.M., Pavord I.D., Gibson P.G. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? Eur Respir J. 2022. 60 (5). 2102583. DOI 10.1183/13993003.02583-2021.
5. Супрун Е.Н., Наговицына Е.Б., Кудерова Н.И., Супрун С.В., Лебедько О.А. Некоторые ассоциации полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов и их клинико-патогенетические проявления при бронхиальной астме у детей. Медицинская иммунология. 2020. 22 (5). 915–924. DOI 10.15789/1563-0625-SGO-2049.
6. Марковский А.В. Роль некоторых Толл-подобных рецепторов в патогенезе злокачественных новообразований. Забайкальский медицинский вестник. 2018. 3. 120–126.
7. Никонова А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Перспективы использования агонистов и антагонистов Toll-подобных рецепторов для профилактики и лечения вирусных инфекций. Медицинская иммунология. 2019. 21 (3). 397–406. DOI 10.15789/1563-0625-2019-3-397-406.
8. Owen A.M., Fults J.B., Patil N.K., et al. TLR Agonists as Mediators of Trained Immunity: Mechanistic Insight and Immunotherapeutic Potential to Combat Infection. Front Immunol. 2021. 11. 622614.

DOI10.3389/fimmu.2020.622614.

9. Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Порядин Г.В. и др. Изменение показателей врожденного иммунитета при тяжелой бронхиальной астме у детей. Медицинская иммунология. 2019. 21 (1). 99–106. DOI 10.15789/1563-0625-2019-1-99-106.
10. Zakeri A., Russo M. Dual role of toll-like receptors in human and experimental asthma models. *Front. Immunol.* 2018. 9. 1027. DOI 10.3389/fimmu.2018.01027.
11. Korppi M., Tormanen S. Toll-like receptor 1 and 10 variations increase asthma risk and review highlights further research directions. *Acta Paediatr.* 2019. 108 (8). 1406–1408. DOI 10.1111/apa.14795.
12. Gong T., Yang Y., Jin T. et al. Orchestration of NLRP3 inflammasome activation by ion fluxes. *Trends Immunol.* 2018. 39 (5). 393–406. DOI 10.1016/j.it.2018.01.009.
13. Arangia A., Marino Y., Fusco R. et al. Fisetin, a Natural Polyphenol, Ameliorates Endometriosis Modulating Mast Cells Derived NLRP-3 Inflammasome Pathway and Oxidative Stress. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023. 24 (6). 5076. DOI 10.3390/ijms24065076.
14. Lv J., Yu Q., Lv J. et al. Airway epithelial TSLP production of TLR2 drives type 2 immunity in allergic airway inflammation. *Eur. J. Immunol.* 2018. 48 (11). 1838–1850. DOI 10.1002/eji.201847663.
15. Yang Y., Li H., Fotopoulou C. et al. Toll-like receptor-targeted anti-tumor therapies: Advances and challenges. *Front. Immunol.* 2022. 13. 1049340. DOI 10.3389/fimmu.2022.1049340.
16. Leon B. Understanding the development of Th2 cell-driven allergic airway disease in early life. *Front Allergy.* 2022. 3. 1080153. DOI 10.3389/falgy.2022.1080153.
17. Wang L., Netto K.G., Zhou L. et al. Single-cell transcriptomic analysis reveals the immune landscape of lung in steroid-resistant asthma exacerbation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021. 118 (2). e2005590118. DOI 10.1073/pnas.2005590118.
18. Thorne P.S. Environmental endotoxin exposure and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2021. 148 (1). 61–63. DOI 10.1016/j.jaci.2021.05.004.
19. Shalaby K.H., Al Heialy S., Tsuchiya K., et al. The TLR4-TRIF pathway can protect against the development of experimental allergic asthma. *Immunology.* 2017. 152 (1). 138–149. DOI 10.1111/imm.12755.
20. Kim D.H., Choi E., Lee J.S. et al. House dust mite allergen regulates constitutive apoptosis of normal and asthmatic neutrophils via Toll-like receptor 4. *PLoS One.* 2015. 10 (5). e0125983. DOI 10.1371/journal.pone.0125983.
21. Miller J.D. The Role of Dust Mites in Allergy. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019. 57 (3). 312–329. DOI 10.1007/s12016-018-8693-0.
22. Shukur W., Alyaqubi K., Dosh R. et al. Association of Toll-like receptors 4 (TLR-4) gene expression and polymorphisms in patients with severe asthma. *J Med Life.* 2021. 14 (4). 544–548. DOI 10.25122/jml-2021-0173.
23. Белоглазов В.А., Лугачев Б.И. Молекулярные механизмы роли Толл-подобных рецепторов 4-го типа и убиквитин-модифицирующего фермента А 20 в патогенезе бронхиальной астмы. *Иммунология.* 2019. 40 (1). 62–67. DOI 10.24411/0206-4952-2019-11007.
24. Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Хорева М.В. и др. Особенности экспрессии Толл-подобного рецептора 2 и Толл-подобного рецептора 4 у детей с бронхиальной астмой. *Медицинская иммунология.* 2017. 19 (4). 431–440. DOI 10.15789/15630625-2017-4-431-440.
25. Кытикова О.Ю., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Свободные жирные кислоты с короткой цепью и их рецепторы в микробиотической концепции развития бронхиальной астмы. *Вестник РАМН.* 2022. 77 (2). 131–142. DOI 10.15690/vramn1608.
26. Duan T., Du Y., Xing C. et al. Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity. *Front. Immunol.* 2022. 13. 812774. DOI 10.3389/fimmu.2022.812774.
27. Hammad H., Lambrecht B.N. The basic immunology of asthma. *Cell.* 2021. 184 (6). 1469–1485. DOI 10.1016/j.cell.2021.02.016.
28. Li, M., Wang, Z., Yang, L. et al. TLR4 antagonist suppresses airway remodeling in asthma by inhibiting the T-helper 2 response. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2017. 14. 2911–2916. DOI 10.3892/etm.2017.4898.

29. Wang X., Lu X., Ma C. et al. Combination of TLR agonist and miR146a mimics attenuates ovalbumin-induced asthma. *Mol Med.* 2020. 26 (1). 65. DOI10.1186/s10020-020-00191-1.
30. Lee S.H., Park S.R. Toll-like Receptor 1/2 Agonist Pam3CSK4 Suppresses Lipopolysaccharide-driven IgG1 Production while Enhancing IgG2a Production by B Cells. *Immune Netw.* 2018. 18 (1). e10. DOI 10.4110/in.2018.18.e10.
31. Han H., Lian P., Chen H. et al. The Assessment of TLR1 Gene Polymorphism Association with the Risk of Allergic Rhinitis in the Chinese Han Population from Northern China. *J Asthma Allergy.* 2023. 16. 979–986. DOI 10.2147/JAA.S421939.
32. Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Ассоциация полиморфных вариантов генов Toll-подобных рецепторов TLR1 и TLR6 с развитием бронхиальной астмы. *Пульмонология.* 2017. 5. 607–613. DOI 10.18093/086901892017275607613.
33. Lee L.M., Ji M., Sinha M. et al. Determinants of divergent adaptive immune responses after airway sensitization with ligands of Toll-like receptor 5 or Toll-like receptor 9. *PLoS One.* 2016. 11 (12). e0167693. DOI 10.1371/journal.pone.0167693.
34. Tormanen S., Korppi M., Terasjarvi J., Vuononvirta J. et al. Polymorphism in the gene encoding toll-like receptor 10 may be associated with asthma after bronchiolitis. *Sci Rep.* 2017. 7 (1). 2956. DOI 10.1038/s41598-017-03429-x.
35. Cerps S., Sverrild A., Ramu S. et al. House dust mite sensitization and exposure affects bronchial epithelial anti-microbial response to viral stimuli in patients with asthma. *Allergy.* 2022. 77 (8). 2498–2508. DOI 10.1111/all.15243.
36. Медведева А.С., Щербак В.А. Риск развития бронхиальной астмы у детей, перенёсших респираторно-синцитиальную инфекцию в раннем возрасте. *Забайкальский медицинский вестник.* 2023. 2. 141–150. DOI 10.52485/19986173_2023_2_141.
37. Papaioannou A.I., Spathis A., Kostikas K. et al. The role of endosomal toll-like receptors in asthma. *Eur. J. Pharmacol.* 2017. 808. 14–20. DOI 10.1016/j.ejphar.2016.09.033.
38. Lin T.Y., Lo C.Y., Tsao K.C. et al. Impaired interferon- α expression in plasmacytoid dendritic cells in asthma. *Immun Inflamm Dis.* 2021. 9 (1). 183–195. DOI 10.1002/iid3.376.
39. Rupani H., Martinez-Nunez R.T., Dennison P. et al. Toll-like Receptor 7 Is Reduced in Severe Asthma and Linked to an Altered MicroRNA Profile. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. 194 (1). 26–37. DOI 10.1164/rccm.201502-0280OC.
40. Hatchwell L., Collison A., Girkin J. et al. Toll-like receptor-7 governs interferon and inflammatory responses to rhinovirus and is suppressed by IL-5-induced lung eosinophilia. *Thorax.* 2015. 70 (9). 854–861. DOI 10.1136/thoraxjnl-2014-205465.
41. Mirotti L., Alberca Custodio R.W., Gomes E. et al. CpG-ODN shapes alum adjuvant activity signaling via MyD88 and IL-10. *Front. Immunol.* 2017. 8. 47. DOI 10.3389/fimmu.2017.00047.
42. Huang C., Wang J., Zheng X., et al. Activation of TLR Signaling in Sensitization-Recruited Inflammatory Monocytes Attenuates OVA-Induced Allergic Asthma. *Front. Immunol.* 2018. 9. 2591. DOI 10.3389/fimmu.2018.02591.

References:

1. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Toll-like receptors in the pathophysiology of bronchial asthma. *Pulmonology.* 2021. 31 (3). 348–354. DOI 10.18093/0869-0189-2021-31-3-348-354. (in Russian).
2. Chung K.F., Dixey P., Abubakar-Waziri H., et al. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Chin Med J.* 2022. 135(10). 1141–1155. DOI 10.1097/CM9.0000000000001990.
3. Kunc P., Fabry J., Lucanska M., Pecova R. Biomarkers of Bronchial Asthma. *Physiol Res.* 2020. 69 (1). 29–34. DOI 10.33549/physiolres.934398.
4. Thomas D., McDonald V.M., Pavord I.D., Gibson P.G. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J.* 2022. 60 (5). 2102583. DOI 10.1183/13993003.02583-2021

5. Suprun E.N., Nagovitsyna E.B., Kuderova N.I., Suprun S.V., Lebedko O.A. Some associations of polymorphisms of Toll-like receptor genes and their clinical and pathogenetic manifestations in bronchial asthma in children. *Medical immunology*. 2020. 22 (5). 915–924. DOI 10.15789/1563-0625-SGO-2049. (in Russian).
6. Markovsky A.V. The role of some Toll-like receptors in the pathogenesis of malignant neoplasms. *Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2018. 3. 120–126. (in Russian).
7. Nikonova A.A., Khaitov M.R., Khaitov R.M. Prospects for the use of agonists and antagonists of Toll-like receptors for the prevention and treatment of viral infections. *Medical immunology*. 2019. 21 (3). 397–406. DOI 10.15789/1563-0625-2019-3-397-406. (in Russian).
8. Owen A.M., Fults J.B., Patil N.K., et al. TLR Agonists as Mediators of Trained Immunity: Mechanistic Insight and Immunotherapeutic Potential to Combat Infection. *Front Immunol*. 2021. 11. 622614. DOI 10.3389/fimmu.2020.622614.
9. Gankovskaya L.V., Namazova-Baranova L.S., Ordin G.V., etc. Changes in indicators of innate immunity in severe bronchial asthma in children. *Medical immunology*. 2019. 21 (1). 99–106. DOI 10.15789/1563-0625-2019-1-99-106. (in Russian).
10. Zakeri A., Russo M. Dual role of toll-like receptors in human and experimental asthma models. *Front. Immunol*. 2018. 9. 1027. DOI 10.3389/fimmu.2018.01027.
11. Korppi M., Tormanen S. Toll-like receptor 1 and 10 variations increase asthma risk and review highlights further research directions. *Acta Paediatr*. 2019. 108 (8). 1406–1408. DOI 10.1111/apa.14795.
12. Korppi M., Tormanen S. Toll-like receptor 1 and 10 variations increase asthma risk and review highlights further research directions. *Acta Paediatr*. 2019. 108 (8). 1406–1408. DOI 10.1111/apa.14795.
13. Gong T., Yang Y., Jin T. et al. Orchestration of NLRP3 inflammasome activation by ion fluxes. *Trends Immunol*. 2018. 39 (5). 393–406. DOI 10.1016/j.it.2018.01.009.
14. Arangia A., Marino Y., Fusco R. et al. Fisetin, a Natural Polyphenol, Ameliorates Endometriosis Modulating Mast Cells Derived NLRP-3 Inflammasome Pathway and Oxidative Stress. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. 24 (6). 5076. DOI 10.3390/ijms24065076.
15. Lv J., Yu Q., Lv J. et al. Airway epithelial TSLP production of TLR2 drives type 2 immunity in allergic airway inflammation. *Eur. J. Immunol*. 2018. 48 (11). 1838–1850. DOI 10.1002/eji.201847663.
16. Leon B. Understanding the development of Th2 cell-driven allergic airway disease in early life. *Front Allergy*. 2022. 3. 1080153. DOI 10.3389/falgy.2022.1080153.
17. Wang L., Netto K.G., Zhou L. et al. Single-cell transcriptomic analysis reveals the immune landscape of lung in steroid-resistant asthma exacerbation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021. 118 (2). e2005590118. DOI 10.1073/pnas.2005590118.
18. Thorne P.S. Environmental endotoxin exposure and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2021. 148 (1). 61–63. DOI 10.1016/j.jaci.2021.05.004.
19. Shalaby K.H., Al Heialy S., Tsuchiya K., et al. The TLR4-TRIF pathway can protect against the development of experimental allergic asthma. *Immunology*. 2017. 152 (1). 138–149. DOI 10.1111/imm.12755.
20. Kim D.H., Choi E., Lee J.S. et al. House dust mite allergen regulates constitutive apoptosis of normal and asthmatic neutrophils via Toll-like receptor 4. *PLoS One*. 2015. 10 (5). e0125983. DOI 10.1371/journal.pone.0125983.
21. Miller J.D. The Role of Dust Mites in Allergy. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2019. 57 (3). 312–329. DOI 10.1007/s12016-018-8693-0.
22. Shukur W., Alyaqubi K., Dosh R. et al. Association of Toll-like receptors 4 (TLR-4) gene expression and polymorphisms in patients with severe asthma. *J Med Life*. 2021. 14 (4). 544–548. DOI 10.25122/jml-2021-0173.
23. Beloglazov V.A., Lugachev B.I. Molecular mechanisms of the role of Toll-like type 4 receptors and ubiquitin-modifying enzyme A 20 in the pathogenesis of bronchial asthma. *Immunology*. 2019. 40 (1). 62–67. DOI 10.24411/0206-4952-2019-11007. (in Russian).

24. Gankovskaya L.V., Namazova-Baranova L.S., Khoreva M.V. et al. Features of the expression of Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 in children with bronchial asthma. *Medical immunology*. 2017. 19 (4). 431–440. DOI 10.15789/15630625-2017-4-431-440. (in Russian).
25. Kytikova O.Yu., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Free fatty acids with a short chain and their receptors in the microbiotic concept of bronchial asthma development. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022. 77 (2). 131–142. DOI 10.15690/vramn1608. (in Russian).
26. Duan T., Du Y., Xing C. et al. Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity. *Front. Immunol.* 2022. 13. 812774. DOI 10.3389/fimmu.2022.812774
27. Hammad H., Lambrecht B.N. The basic immunology of asthma. *Cell*. 2021. 184 (6). 1469–1485. DOI 10.1016/j.cell.2021.02.016.
28. Li, M., Wang, Z., Yang, L. et al. TLR4 antagonist suppresses airway remodeling in asthma by inhibiting the T-helper 2 response. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017. 14. 2911–2916. DOI 10.3892/etm.2017.4898.
29. Wang X., Lu X., Ma C. et al. Combination of TLR agonist and miR146a mimics attenuates ovalbumin-induced asthma. *Mol Med*. 2020. 26 (1). 65. DOI 10.1186/s10020-020-00191-1.
30. Lee S.H., Park S.R. Toll-like Receptor 1/2 Agonist Pam3CSK4 Suppresses Lipopolysaccharide-driven IgG1 Production while Enhancing IgG2a Production by B Cells. *Immune Netw*. 2018. 18 (1). e10. DOI 10.4110/in.2018.18.e10.
31. Han H., Lian P., Chen H. et al. The Assessment of TLR1 Gene Polymorphism Association with the Risk of Allergic Rhinitis in the Chinese Han Population from Northern China. *J Asthma Allergy*. 2023. 16. 979–986. DOI 10.2147/JAA.S421939.
32. Himalova G.F., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Zagidullin Sh.Z., Etkina E.I., Khusnutdinova E.K. Association of polymorphic variants of Toll-like receptors TLR1 and TLR6 with the development of bronchial asthma. *Pulmonology*. 2017. 5. 607–613. DOI 10.18093/086901892017275607613. (in Russian).
33. Lee L.M., Ji M., Sinha M. et al. Determinants of divergent adaptive immune responses after airway sensitization with ligands of Toll-like receptor 5 or Toll-like receptor 9. *PLoS One*. 2016. 11 (12). e0167693. DOI 10.1371/journal.pone.0167693.
34. Tormanen S., Korppi M., Terasjarvi J., Vuononvirta J. et al. Polymorphism in the gene encoding toll-like receptor 10 may be associated with asthma after bronchiolitis. *Sci Rep*. 2017. 7 (1). 2956. DOI 10.1038/s41598-017-03429-x.
35. Cerps S., Sverrild A., Ramu S. et al. House dust mite sensitization and exposure affects bronchial epithelial anti-microbial response to viral stimuli in patients with asthma. *Allergy*. 2022. 77 (8). 2498–2508. DOI 10.1111/all.15243.
36. Medvedeva A.S., Shcherbak V.A. The risk of developing asthma in children, who have had respiratory syncytial infection in infancy. *Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2023. 2. 141–150. DOI 10.52485/19986173_2023_2_141. (in Russian).
37. Papaioannou A.I., Spathis A., Kostikas K. et al. The role of endosomal toll-like receptors in asthma. *Eur. J. Pharmacol.* 2017. 808. 14–20. DOI 10.1016/j.ejphar.2016.09.033.
38. Lin T.Y., Lo C.Y., Tsao K.C. et al. Impaired interferon- α expression in plasmacytoid dendritic cells in asthma. *Immun Inflamm Dis*. 2021. 9 (1). 183–195. DOI 10.1002/iid3.376.
39. Rupani H., Martinez-Nunez R.T., Dennison P. et al. Toll-like Receptor 7 Is Reduced in Severe Asthma and Linked to an Altered MicroRNA Profile. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016. 194 (1). 26–37. DOI 10.1164/rccm.201502-0280OC.
40. Hatchwell L., Collison A., Girkin J. et al. Toll-like receptor-7 governs interferon and inflammatory responses to rhinovirus and is suppressed by IL-5-induced lung eosinophilia. *Thorax*. 2015. 70 (9). 854–861. DOI 10.1136/thoraxjnl-2014-205465.
41. Mirotti L., Alberca Custodio R.W., Gomes E. et al. CpG-ODN shapes alum adjuvant activity signaling via MyD88 and IL-10. *Front. Immunol.* 2017. 8. 47. DOI 10.3389/fimmu.2017.00047.

42. Huang C., Wang J., Zheng X., et al. Activation of TLR Signaling in Sensitization-Recruited Inflammatory Monocytes Attenuates OVA-Induced Allergic Asthma. *Front. Immunol.* 2018. 9. 2591. DOI 10.3389/fimmu.2018.02591.