

ЭКСПРЕССИЯ И ПОЛИМОРФИЗМ РЕЦЕПТОРОВ TLR4 В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

Белоглазов В.А., Яцков И.А., Усеинова Р.Х.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Резюме. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – прогрессирующее заболевание, характеризующееся необратимой или частично обратимой обструкцией бронхиального дерева. В настоящее время существует множество научно подтвержденных звеньев этиопатогенеза ХОБЛ, среди которых основополагающая роль отводится значению гиперергической воспалительной реакции в ответ на вдыхание различных вредных веществ (табачный дым, промышленные поллютанты и др.). В легких больных ХОБЛ увеличивается количество макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов, причем эти клетки выделяют достаточно широкий спектр медиаторов воспаления. Одной из ключевых особенностей этиопатогенеза ХОБЛ является бактериальная колонизация дыхательных путей, приводящая к персистирующей или хронической стимуляции иммунных клеток через Toll-подобные рецепторы (TLR), которые воспринимают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs).

В данной статье приведен литературный обзор современных представлений о роли экспрессии и полиморфизма Toll-подобных рецепторов, в частности TLR4, в патогенезе ХОБЛ. TLR4 является членом семейства Toll-подобных рецепторов, которые играют фундаментальную роль в идентификации патогенов и активации врожденного иммунитета. Распознавая патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs), которые экспрессируются на инфекционных агентах, TLR опосредуют выработку цитокинов, необходимых для развития эффективного иммунитета. Различные TLR демонстрируют различные паттерны экспрессии. Этот рецептор наиболее обильно экспрессируется в плаценте и в миеломоноцитарной субпопуляции лейкоцитов. В исследовании Di Stefano A. и соавт. (2017) иммуногистохимически были определены уровни экспрессии TLR2, TLR4, TLR9, NOD1, NOD2, CD14, Toll-интерлейкин-1-рецепторного домена, содержащего адапторный белок (TIRAP) и интерлейкин-1-рецептор-ассоциированных фосфокиназ (IRAK1 и IRAK4) в слизистой оболочке бронхов пациентов со стабильным течением ХОБЛ различной степени тяжести. Стало известно, что экспрессия TLR4 бронхиального эпителия положительно коррелировала со степенью обструкции и содержанием CD4⁺ и CD8⁺ клеток. Стимуляция TLR4 усиливает выработку цитокинов, что может быть релевантным механизмом, с помощью которого бактерии вызывают чрезмерное воспаление у пациентов с ХОБЛ. Вопрос степени вовлеченности TLR4 в патогенез ХОБЛ требует дальнейшего более подробного изучения с целью определения основных механизмов формирования воспали-

Адрес для переписки:

Яцков Игорь Анатольевич
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени
В.И. Вернадского»
295491, Россия, Республика Крым, г. Симферополь,
пгт Аэрофлотский, ул. Мальченко, 7, кв. 28.
Тел.: 8 (978) 709-40-15.
E-mail: egermd@yandex.ru

Address for correspondence:

Yatskov Igor A.,
S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimea
Federal University
295491, Russian Federation, Republic of Crimea, Simferopol,
Aeroflotsky District, Malchenko str., 7, apt 28.
Phone: 7 (978) 709-40-15.
E-mail: egermd@yandex.ru

Образец цитирования:

В.А. Белоглазов, И.А. Яцков, Р.Х. Усеинова «Экспрессия и полиморфизм рецепторов TLR4 в патогенезе хронической обструктивной болезни легких: современный взгляд» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 2. С. 231-236.
doi: 10.15789/1563-0625-EAP-2147
© Белоглазов В.А. и соавт., 2021

For citation:

V.A. Beloglazov, I.A. Yatskov, R.Kh. Useinova "Expression and polymorphism of TLR4 receptors in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: a modern view", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 2, pp. 231-236.
doi: 10.15789/1563-0625-EAP-2147
DOI: 10.15789/1563-0625-EAP-2147

тельного ответа в дыхательных путях. Данная обзорная статья является частью грантового проекта по изучению провоспалительного ответа на эндотоксин грамотрицательной флоры в патогенезе ХОБЛ (Номер государственного учета НИОКТР – АААА-А19-119122390040-2).

Ключевые слова: TLR4, LPS, ХОБЛ, полиморфизм, экспрессия, воспаление

EXPRESSION AND POLYMORPHISM OF TLR4 RECEPTORS IN PATHOGENESIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: A MODERN VIEW

Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Useinova R.Kh.

S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimea Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive disease characterized by irreversible or partially reversible obstruction of the bronchial tree. Currently, there are many proven links in the COPD etiopathogenesis, among which a pivotal role is assigned to the value of the hyperergic inflammatory reaction in response to inhalation of various harmful substances (tobacco smoke, industrial pollutants, etc.). The number of macrophages, neutrophils, lymphocytes increases in the lungs of COPD patients, and these cells secrete a fairly wide range of inflammatory mediators. Bacterial colonization of the airways is one of the key features in COPD pathogenesis leading to persistent or chronic stimulation of immune cells through Toll-like receptors (TLR), which perceive the pathogen-associated molecular patterns (PAMPs).

This article provides a review of literature concerning modern concepts of the role of Toll-like receptors expression and polymorphism, in particular, TLR4, in pathogenesis of COPD. TLR4 is a member of the Toll-like receptor family that plays a fundamental role in pathogen identification and innate immune activation. By recognizing the pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) expressed on infectious agents, TLRs mediate the production of cytokines necessary for the development of effective immunity. Different TLRs exhibit distinct expression patterns. This receptor is most abundantly expressed in placenta and in the myelomonocytic leukocyte subpopulations. E.g., Di Stefano A. et al. (2017), determined immunohistochemically the expression levels of TLR2, TLR4, TLR9, NOD1, NOD2, CD14, Toll-interleukin-1-receptor domain containing adapter protein (TIRAP) and interleukin-1-receptor-associated phosphokinases (IRAK1 and IRAK4) in bronchial mucosa of patients with stable COPD of varying severity. It was found that TLR4 expression of the bronchial epithelium positively correlated with degree of obstruction and CD4⁺ and CD8⁺T cell contents. Stimulation of TLR4 increases cytokine production, which may be a relevant mechanism by which bacteria cause excessive inflammation in COPD patients. The degree of TLR4 involvement into COPD pathogenesis requires more detailed study in future, in order to determine the main mechanisms for emerging inflammatory response in the airways. This review article is part of a research grant project to study pro-inflammatory response to endotoxin of Gram-negative flora in COPD pathogenesis (State registration number – АААА-А19-119122390040-2).

Keywords: TLR4, LPS, COPD, polymorphism, expression, inflammation

Хроническая обструктивная болезнь легких – это иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся прогрессирующей и плохо обратимой обструкцией воздушного потока и представляющее собой одну из ведущих причин смертности в мире [26]. ХОБЛ – это гетерогенное заболевание, характеризующееся аномальной воспалительной реакцией легких на ингаляционные вредные частицы [13]. Считается, что основным фактором риска является длительный

стаж как активного, так и пассивного курения, однако примечательно, что только у 20% курильщиков развивается ХОБЛ [15]. Факторы риска, имеющиеся у конкретного пациента, главным образом, генетическая предрасположенность, эпигенетические изменения и окислительный стресс, способствуют гиперергической воспалительной реакции, влияя на развитие и прогрессирование заболевания [2].

Роль врожденной иммунной системы в патогенезе ХОБЛ

В недавних исследованиях Apostolou A. и соавт. (2016), была выявлена симбиотическая связь между микробиотой и врожденным адаптивным иммунным ответом человека (хозяина). Иммунные реакции хозяина на активность микробиоты сбалансированы таким образом, чтобы поддерживать ее разнообразие, необходимое для индукции защитных реакций на патогены. Врожденные иммунные клетки имеют специфические рецепторы, которые связывают молекулярные паттерны патогенов (PAMPs) и стрессовые или умирающие клетки (поврежденные молекулярные паттерны, DAMPs). Эти рецепторы известны как рецепторы распознавания образов (PRRs), включая трансмембранные Toll-подобные рецепторы (TLR), цитозольные NOD-подобные рецепторы (NLRs) и RIG-I-подобные рецепторы (RLRs) [12, 17, 22]. Существует все больше доказательств того, что табакокурение индуцирует ХОБЛ через начальную активацию врожденных иммунных клеток путем запуска PRRs, что приводит к последующей активации провоспалительных каскадов. Последующее восстановление и удержание нейтрофилов, макрофагов, Т-хелперов (Th1 и Th17), Т-цитотоксических клеток в легких приводит к хроническому воспалению легочной ткани и повреждению паренхимы [3]. При естественном течении заболевания вирусные и бактериальные инфекции приводят к острым обострениям, но также усиливают хроническое воспаление с помощью PAMP. В конечном итоге в периферической крови пораженных больных возникает иммунная дисрегуляция, способствующая патогенезу внелегочных проявлений заболевания [21, 25, 27, 29].

Гиперэкспрессия TLR в патогенезе ХОБЛ

Toll-подобные рецепторы (TLR) и нуклеотид-связывающий домен олигомеризации (NOD)-подобные рецепторы (NLR) являются двумя основными формами врожденных иммунных сенсоров. TLR2 распознает липотейхоевую кислоту (LTA) грамположительных бактерий и некоторые нетипичные липополисахариды (LPS) грамотрицательных бактерий [23]; TLR4 распознает липополисахариды и некоторые эндогенные лиганды, а TLR9 участвует в распознавании вирусной А/Д – и бактериальной В/К-ДНК CpG типа [10]. CD14 действует как корецептор (наряду с TLR4) для обнаружения LPS, но может связывать LPS только в присутствии LPS-связывающего белка. Хотя LPS считается его основным лигандом, CD14 также распознает другие PAMPs, такие как LTA [19].

NOD1 и NOD2 распознают внутриклеточные бактерии через идентификацию компонентов

пептидогликанов, таких как мурамилдипептид, обнаруженный почти у всех бактерий, или через γ -D-глутамил-мезо-диаминопимелиновую кислоту, обнаруженную у грамотрицательных бактерий [7]. Как миелоидный дифференцировочный первичный ответный ген 88 (MyD88)-зависимый, так и независимый (с участием CD14) сигнальные пути активируются после активации TLR [5, 14]. Toll-интерлейкин-1 рецепторный доменсодержащий адапторный белок (TIRAP) необходим для MyD88-зависимого сигнального пути через активацию TLR2 и TLR4 [8, 10, 20, 24].

Аномалии в любом из этих врожденных сенсорно-опосредованных процессов могут привести к чрезмерному воспалению вследствие либо гиперактивной врожденной иммунной сигнализации, либо устойчивой компенсаторной адаптивной иммунной активации [6, 28]. Как показали исследования Di Stefano A. и соавт., этими проявлениями характеризовались нижние дыхательные пути пациентов со стабильной ХОБЛ [4].

Отдельным аспектом патогенеза ХОБЛ, требующим рассмотрения, на наш взгляд, является способность врожденных иммунных сенсорных механизмов влиять на экспрессию гипоксией индуцируемых факторов (HIF). Гипоксия является не только признаком прогрессирующей ХОБЛ, но и ключевым игроком во многих дезадаптивных процессах и системных сопутствующих заболеваниях, связанных с ХОБЛ [30]. Интегративный анализ данных метилирования ДНК и экспрессии генов идентифицирует эндотелиальный домен PAS, содержащий белок 1 (EPAS1) как ключевой регулятор при ХОБЛ [32]. EPAS1 находится в хромосоме 2, которая кодируется геном EPAS1 у всех видов млекопитающих, и представляет собой белок-фактор транскрипции, участвующий в индукции генов, регулируемых кислородом (также называемый индуцируемым гипоксией фактором-2 альфа (HIF-2 α)) [31]. Это транскрипционный фактор, индуцируемый гипоксией и участвующий в реакции организма на уровень кислорода, т.е. ключевым моментом является стимуляция данного фактора в условиях гипоксии. Кодируемый белок содержит домен «спираль-петля-спираль» («helix-loop-helix»), домен димеризации, а также домен сигнальной трансдукции, обнаруженный в белках, реагирующих на уровень кислорода. HIF2 α – фактор транскрипции, который индуцирует экспрессию гена эритропоэтина в культивируемых клетках в ответ на гипоксию. Подобно HIF1 α HIF2 α связывает и активирует транскрипцию HIF1A чувствительного элемента из 3'-фланкирующей области гена эритропоэтина. Активация транскрипции гена эритропоэтина как белком HIF1 α , так и HIF2 α стимулируется в условиях гипоксии. Экспрессия

гена *EPAS1* снижается при многих заболеваниях [16, 18]. Согласно данным Li H. и соавт. (2016), в ходе исследования 55 образцов бронхоальвеолярной лаважной жидкости больных ХОБЛ было отмечено, что гиперэкспрессия TLR4 ингибирует экспрессию эндотелиального EPAS1-домена в нижних отделах дыхательных путей [9]. В данное исследование были включены 55 пациентов с ХОБЛ в возрасте 50-55 лет и контрольная группа, состоящая из 25 совершенно здоровых, некурящих и не принимающих никаких медикаментов человек. В ходе работы исследователи получили 55 образцов бронхоальвеолярной лаважной жидкости (BALF) пациентов с ХОБЛ. Основными патогенами, распознаваемыми TLR4 и TLR5, были *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, поэтому авторы наблюдали экспрессию TLR4 и TLR5 на клетках BALF. Результаты ПЦР в реальном времени показали, что экспрессия TLR4 значительно увеличилась у всех пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой. Авторы продемонстрировали значимость и перспективность дальнейшего изучения механизма влияния гиперэкспрессии TLR4 на метилирование промотора эндотелиального PAS-домена, содержащего белок-1 (EPAS1) и синтез его мРНК, что коррелирует с прогрессированием ХОБЛ.

Ассоциация между генетическим полиморфизмом TLR4, риском развития ХОБЛ и ее фенотипом

Каждая стадия иммунного ответа человека генетически опосредована, т.е. находится под генетическим контролем, включая начальные реакции макрофагов, эпителиальных и дендритных клеток легких, индукцию Т-клеточного ответа и активированное уничтожение макрофа-

гов в гранулемах [1]. По мнению исследователей Yao Yao D. и соавт. (2018), оценка генетического полиморфизма TLR4 представляет значительный интерес для исследования ХОБЛ. Авторы провели генотипирование 152 пациентов с ХОБЛ и 201 пациента контрольной группы, в ходе работы были отобраны SNPs (однонуклеотидные полиморфизмы), расположенные в промоторной области или экзонах генов *IL17A*, *P2RX7* и *TLR4*. Полиморфизмы rs2275913 и rs763780 гена *IL17A*, rs10759932 и rs2737190 гена *TLR4* и rs1718119 гена *P2RX7* оставались достоверно связанными с измененным риском развития ХОБЛ. Авторы отмечают, что пациенты, носящие аллель rs2275913, имели сниженный риск ХОБЛ, а те, кто носил аллель rs763780 с, имели повышенный риск. Аллель rs10759932 С снижал риск развития ХОБЛ так же, как и аллель rs2737190 G. Таким образом, *IL17A*, *TLR4*, *P2RX7* являются важными регуляторными генами воспаления и имеют значение для патогенеза ХОБЛ.

В исследовании Apostolou A. и соавт. (2016) авторы проанализировали влияние на течение ХОБЛ общих функциональных SNPs генов *TLR2* и *TLR4* наряду с генотипическим дефицитом MBL (маннозосвязывающий лектин) в когорте амбулаторных больных. Интересно, что наличие SNPs TLR4 ассоциировано с более ранней стадией ХОБЛ, в то время как отсутствие каких-либо анализируемых SNP, включая MBL2 наряду с генотипическим дефицитом MBL, коррелировало с более выраженным фенотипом заболевания, характеризующимся более частыми обострениями.

Результаты исследования подтверждают концепцию о том, что наличие врожденных иммунных SNPs, с точки зрения функциональных полиморфизмов TLR наряду с дефицитом MBL, может оказывать защитное воздействие на фенотип и прогноз ХОБЛ, аналогичное результатам других иммуноопосредованных заболеваний. Уточнение таких специфических молекулярных маркеров прогноза ХОБЛ может быть полезно при определении критериев отбора пациентов, имеющих право на новую противовоспалительную терапию, направленную на ослабление врожденного иммунного ответа [9].

Заключение

Хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется длительно протекающей воспалительной реакцией, механизмы которой частично поддерживаются врожденной иммунной системой защиты. Врожденный иммунный ответ в дыхательных путях включает обнаружение патогена или связанных с повреждением молекулярных паттернов с помощью рецепторов распознавания, таких как Toll-подобные рецепторы (TLR)

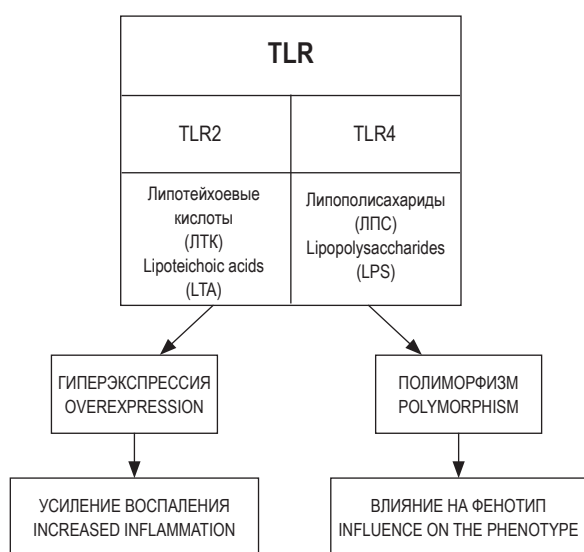


Рисунок 1. TLR в патогенезе ХОБЛ

Figure 1. TLR in the pathogenesis of COPD

на поверхности клеток. Активация данных рецепторов ведет к усилению провоспалительного ответа, а также влияет на фенотипическое проявление заболевания (рис. 1). Механизм патогенеза иммуноопосредованного возникновения и течения ХОБЛ, влияние экспрессии Toll-подобных

рецепторов на гиперергические воспалительные процессы в дыхательных путях и роль генетического полиморфизма врожденных иммунных сенсоров является достаточно малоизученным и перспективным направлением для дальнейших научных исследований.

Список литературы / References

1. Britton W.J., Fernando S.L., Saunders B.M., Sluyter R., Wiley J.S. The genetic control of susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis*. Decoding the genomic control of immune reactions. Novartis Foundation Symposium, 2007, Vol. 281, pp. 79-92.
2. Brusselle G.G., Joos G.F., Bracke K.R. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2011, Vol. 378, pp. 1015-1026.
3. Dai Y., Zhang Z., Xu L., Shang Y., Lu R., Chen J. Genetic polymorphisms of IL17A, TLR4 and P2RX7 and associations with the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Mutat. Res. Gen. Toxicol. Environ. Mutagen.*, 2018, Vol. 829-830, pp. 1-5.
4. Di Stefano A., Ricciardolo F.L.M., Caramori G. Bronchial inflammation and bacterial load in stable COPD is associated with TLR4 overexpression. *Eur. Respir. J.*, 2017, Vol. 49, no. 5, 1602006. doi: 10.1183/13993003.02006-2016.
5. Freeman C.M., Martinez F.J., Han M.K. Lung CD8⁺ T cells in COPD have increased expression of bacterial TLRs. *Respir. Res.*, 2013, Vol. 14, no. 1, 13. doi: 10.1186/1465-9921-14-13.
6. Fukata M., Vamadevan A.S., Abreu M.T. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. *Semin Immunol.*, 2009, Vol. 21, pp. 242-253.
7. Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J., Chamaillard M., Labigne A., Thomas G., Philpott D.J., Sansonetti P.J. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J. Biol. Chem.*, 2003, Vol. 278: pp. 8869-8872.
8. Häcker H., Vabulas R. M., Takeuchi O., Hoshino K., Akira S., Wagner H. Immune cell activation by bacterial CpG-DNA through myeloid differentiation marker 88 and tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF)6. *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 192, no. 4, pp. 595-600.
9. Ito M., Hanaoka M., Droma Y., Kobayashi N., Yasuo M., Kitaguchi Y., Horiuchi T., Ikegawa K., Katsuyama Y., Kubo K., Ota M. The association of Toll-like receptor 4 gene polymorphisms with the development of emphysema in Japanese subjects: a case control study. *BMC Res. Notes*, 2012, Vol. 5, 36. doi: 10.1186/1756-0500-5-36.
10. Kawai T., Adachi O., Ogawa T., Takeda K., Akira S. Unresponsiveness of MyD88-deficient mice to endotoxin. *Immunity*, 1999, Vol. 11, pp. 115-122.
11. Li H., Yang T., Li F.-Y., Ning Q., Sun Z.-M. TLR4 overexpression inhibits endothelial PAS domain-containing protein 1 expression in the lower respiratory tract of patients with chronic COPD. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2016, Vol. 39, pp. 685-692.
12. Lund J., Sato A., Akira S., Medzhitov R., Iwasaki A. Toll-like receptor 9-mediated recognition of herpes simplex virus-2 by plasmacytoid dendritic cells. *J. Exp. Med.*, 2003, Vol. 198, pp. 513-520.
13. Marin L., Colombo P., Bebawy M., Young P.M., Traini D. Chronic obstructive pulmonary disease: pathophysiology, current methods of treatment and the potential for simvastatin in disease management. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2011, Vol. 8, no. 9, pp. 1205-1220.
14. Nadigel J., Préfontaine D., Baglole C.J., Maltais F., Bourbeau J., Eidelman D.H., Hamid Q. Cigarette smoke increases TLR4 and TLR9 expression and induces cytokine production from CD8⁺ T cells in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.*, 2011, Vol. 12, no. 1, 149. doi: 10.1186/1465-9921-12-149.
15. Pauwels R., Rabe K. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet*, 2004, Vol. 364, no. 9434, pp. 613-620.
16. Putra A.C., Eguchi H., Lee K.L., Yamane Y., Gustine E., Isobe T., Nishiyama M., Hiyama K., Poellinger L., Tanimoto K. The A Allele at rs13419896 of EPAS1 is associated with enhanced expression and poor prognosis for non-small cell lung cancer. *PLoS ONE*, 2015, Vol. 10, no. 8, e0134496. doi: 10.1371/journal.pone.0134496.
17. Ranoa D.R., Kelley S.L., Tapping R.I. Human lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and CD14 independently deliver triacylated lipoproteins to Toll-like receptor 1 (TLR1) and TLR2 and enhance formation of the ternary signaling complex. *J. Biol. Chem.*, 2013, Vol. 288, no. 14, pp. 9729-9741.
18. Rawluszko-Wieczorek A.A., Horbacka K., Krokowicz P., Misztal M., Jagodziński P.P. Prognostic potential of DNA methylation and transcript levels of HIF1A and EPAS1 in colorectal cancer. *Mol. Cancer Res.*, 2014, Vol. 12, no. 8, pp. 1112-1127.
19. Reséndiz-Hernández J.M., Falfán-Valencia R. Genetic polymorphisms and their involvement in the regulation of the inflammatory response in asthma and COPD. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2018, Vol. 27, no. 1, pp. 125-133.
20. Schnare M., Holt A.C., Takeda K., Akira S., Medzhitov R. Recognition of CpG DNA is mediated by signaling pathways dependent on the adaptor protein MyD88. *Curr. Biol.*, 2000, Vol. 10, no. 18, pp. 1139-1142.

21. Sinden N.J., Stockley R.A. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of “overspill” of inflammatory mediators from the lungs. Review of the evidence. *Thorax*, 2010, Vol. 65, no. 10, pp. 930-936.
22. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int. Immunol.*, 2005, Vol. 17, no. 1, pp. 1-14.
23. Takeda N., Maemura K., Imai Y., Harada T., Kawanami D., Nojiri T., Manabe I., Nagai R. Endothelial PAS domain protein 1 gene promotes angiogenesis through the transactivation of both vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt-1. *Circ. Res.*, 2004, Vol. 95, no. 2, pp. 146-153.
24. Takeuchi O., Takeda K., Hoshino K., Adachi O., Ogawa T., Akira S. Cellular responses to bacterial cell wall components are mediated through MyD88-dependent signaling cascades. *Int. Immunol.*, 2000, Vol. 12, no. 1, pp. 113-117.
25. Vestbo J., Hurd S.S., Agusti A.G., Jones P.W., Vogelmeier C., Anzueto A., Barnes P.J., Fabbri L.M., Martinez F.J., Nishimura M., Stockley R.A., Sin D.D., Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, Vol. 187, no. 4, pp. 347-365.
26. World Health Organization, the top 10 causes of death, 2014. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (Accessed 14 February 2015).
27. Wouters E.F., Reynaert N.L., Dentener M.A., Vernooy J.H. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: is there a connection? *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2009, Vol. 6, no. 8, pp. 638-647.
28. Yamamoto M., Sato S., Hemmi H., Sanjo H., Uematsu S., Kaisho T., Hoshino K., Takeuchi O., Kobayashi M., Fujita T., Takeda K., Akira S. Essential role for TIRAP in activation of the signalling cascade shared by TLR2 and TLR4. *Nature*, 2002, Vol. 420, no. 6913, pp. 324-329.
29. Yamasaki K., Eeden S. Lung macrophage phenotypes and functional responses: role in the pathogenesis of COPD. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 19, no. 2, 582. doi: 10.3390/ijms19020582.
30. Yanagisawa S., Ichinose M. Definition and diagnosis of asthma-COPD overlap (ACO). *Allergol. Int.*, 2018, Vol. 67, no. 2, pp. 172-178.
31. Yoo S., Takikawa S., Geraghty P., Argmann C., Campbell J., Lin L., Huang T., Tu Z., Foronjy R.F., Spira A., Schadt E.E., Powell C.A., Zhu J. Integrative analysis of DNA methylation and gene expression data identifies EPAS1 as a key regulator of COPD. *PLoS Genet.*, 2015, Vol. 11, no. 1, e1004898. doi: 10.1371/journal.pgen.1004898.
32. Zhen Q., Liu J.F., Liu J.B., Wang R.F., Chu W.W., Zhang Y.X., Tan G. L., Zhao X.J., Lv B.L. Endothelial PAS domain-containing protein 1 confers TKI-resistance by mediating EGFR and MET pathways in non-small cell lung cancer cells. *Cancer Biol. Ther.*, 2015, Vol. 16, no. 4, pp. 549-557.

Авторы:

Белоглазов В.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Яцков И.А. — ассистент кафедры внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Усеинова Р.Х. — студентка кафедры внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Authors:

Beloglazov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimea Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Yatskov I.A., Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimea Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Useinova R.Kh., Student, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimea Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Поступила 30.10.2020
Принята к печати 10.01.2021

Received 30.10.2020
Accepted 10.01.2021