10.15789/1563-0625-VIA-3139

ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ЛИПОПОЛИСАХАРИД: ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ОСЬ «ЛЁГКИЕ-СУСТАВЫ», КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ПРИЧИНА ОСТЕОНЕКРОЗА

Бублей К. В. [1],
Белоглазов В. А. [1],
Яцков И. А. [1],
Заяева А. А. [1]

[1] ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-VIA-3139

VIRAL INFECTION AND LIPOPOLYSACCHARIDE: PATHOLOGICAL AXIS "LUNGS-JOINTS" AS A POTENTIAL CAUSE OF OSTEONECROSIS

Bubley C. V. [a],
Beloglazov V. A. [a],
Yatskov I. A. [a],
Zayaeva A. A. [a]

[a] V.I. Vernadsky Crimean Federal University Order of Labor Red Banner Medical Institute named after S.I. Georgievsky.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-VIA-3139

Резюме

В статье анализируется влияние вирусных инфекций, таких как SARS-CoV-2, и липополисахарида (LPS), компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий, на развитие остеонекроза через патологическую ось «лёгкие-суставы». Вирусная инфекция вызывает повреждение клеток лёгких и сосудистого эндотелия, что приводит к воспалительным и коагуляционным нарушениям, увеличивающим риск ишемии костной ткани. LPS, взаимодействуя с рецепторами TLR4, усиливает воспалительный ответ и нарушает кровоснабжение костей, стимулируя резорбцию и препятствуя костеобразованию. Кроме того, в статье подчёркивается роль дисбиоза лёгких, обусловленного вирусной инфекцией, который усиливает воспаление и повышает проницаемость барьеров для эндотоксинов.

Поиск информации проводился по ключевым словам “остеонекроз и липополисахарид”, “вирус Covid-19 и липополисахарид-связывающий белок”, “Виремия и остеонекроз”, «Микрофлора легких и ЛПС» в зарубежных и отечественных наукометрических базах, таких как e-Library и PubMed. Представленные данные позволяют утверждать, что сочетание дисбаланса “липополисахаридсвязывающих систем”, нарушенного легочного барьера, вирусной агрессии и LPS является важным отягощающим провоспалительным фактором. Это сочетание формирует предрасположенность или полноценный остеонекроз, что делает поиск механизмов влияния на эти состояния, как по отдельности, так и в комбинации, перспективным научным и клиническим направлением.

В данном исследовании акцентируется внимание на многообразии механизмов, через которые вирусные инфекции и бактериальные липополисахариды могут влиять на костную ткань. Исследования показывают, что воздействие на эти механизмы может открыть новые пути для разработки терапевтических стратегий. Также рассматриваются перспективы использования целевых терапий для смягчения негативных последствий этих взаимодействий. Эти данные подчеркивают важность комплексного подхода в изучении и лечении остеонекроза, учитывающего как инфекционные, так и воспалительные компоненты процесса.

Ключевые слова: LPS; Остеонекроз; BPI; LBP; эндотоксин; IL-17; пулы LPS; Covid-19; TLR-4.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-VIA-3139

Abstract

The article analyzes the effect of viral infections such as SARS-CoV-2 and lipopolysaccharide (LPS), a component of the cell wall of gram-negative bacteria, on the development of osteonecrosis through the pathological lung-joint axis. Viral infection causes damage to lung cells and vascular endothelium, which leads to inflammatory and coagulation disorders, increasing the risk of bone ischemia. LPS, interacting with TLR4 receptors, enhances the inflammatory response and disrupts the blood supply to bones, stimulating resorption and preventing bone formation. In addition, the article highlights the role of lung dysbiosis caused by viral infection, which increases inflammation and increases the permeability of barriers to endotoxins. Information was searched for the keywords "osteonecrosis and lipopolysaccharide", "Covid-19 virus and lipopolysaccharide-binding protein", "Viremia and osteonecrosis", "Lung microflora and LPS" in foreign and domestic scientometric databases such as e-Library and PubMed. The presented data suggest that the combination of imbalance of “lipopolysaccharide-binding systems”, impaired pulmonary barrier, viral aggression and LPS is an important aggravating pro-inflammatory factor. This combination forms a predisposition or full-fledged osteonecrosis, which makes the search for mechanisms of influence on these conditions, both individually and in combination, a promising scientific and clinical direction. This study focuses on the variety of mechanisms through which viral infections and bacterial lipopolysaccharides can affect bone tissue. Research shows that influencing these mechanisms can open up new avenues for the development of therapeutic strategies. The prospects of using targeted therapies to mitigate the negative effects of these interactions are also being considered. These data emphasize the importance of an integrated approach in the study and treatment of osteonecrosis, taking into account both infectious and inflammatory components of the process.

Keywords: LPS; Osteonecrosis; BPI; LBP; endotoxin; IL-17; LPS pools; Covid-19; TLR-4.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-VIA-3139

1 **Введение**

Остеонекроз, или аваскулярный некроз, представляет собой патологическое состояние, развивающееся в следствие недостаточности кровоснабжения кости [49]. Это приводит к ишемии и последующему некрозу костной ткани вследствие полного прекращения кровотока [49]. Важнейшими предрасполагающими факторами являются длительное использование глюкокортикостероидов (ГКС), которые применяются для лечения ряда аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка или ревматоидный артрит, а также при лечении тяжёлых воспалительных состояний, например, SARS-CoV-2-ассоциированного поражения лёгких [49, 4]. Помимо терапии ГКС, существует множество других факторов, способствующих развитию асептического некроза кости, таких как злоупотребление алкоголем, курение, перенесенные вирусные инфекции и хронические воспалительные процессы [49, 26].

Среди всех факторов вирусные инфекции, особенно новая коронавирусная инфекция (НКИ), заслуживают особого внимания. COVID-19, как яркий пример вирусного агента, демонстрирует способность провоцировать ишемические явления в головке бедренной кости [2]. Прямые повреждающие эффекты SARS-CoV-2 на кость остаются предметом обсуждения, ключевую роль в развитии остеонекроза, согласно литературным данным, играют высокие дозировки ГКС, которые применялись для лечения тяжёлых форм COVID-19. Именно эти высокие дозировки ГКС, наряду с общими нарушениями кровообращения в условиях вирусной инфекции, являются важными факторами агрессии по отношению к костной ткани [2].

Вирусный васкулит - как фактор повреждения «барьера» легких

Вирусный васкулит, инициированный вирусом SARS-CoV-2 способен вызывать системное изменение коагуляции, а именно вызывать смещение в сторону гиперкоагуляции и повышению риска тромбообразования [29]. Первыми клеточными элементами, повреждаемыми при НКИ, являются альвеолоциты и эндотелиоциты. Аутопсийное исследование пациентов, умерших в результате осложнений НКИ показало тяжелое повреждение эндотелия с клеточной гибелью/апоптозом [5]. Один из механизмов повреждения эндотелия это прямое слияние мембран вируса и эндотелиоцита через ACE2 для проникновения в клетку. В результате клетка-хозяин теряет активность ACE2, что впоследствии приводит к снижению инактивации ангиотензина II и снижению конверсии в антиотензин 1-7. Повышение концентрации ангиотензина II стимулирует вазоконстрикцию, снижает уровень антиотензина 1-7 и подавляет продукцию оксида азота, что повышает вероятность тромбообразования [75]. НКИ так же способен повреждает альвеолоциты/пневмоциты через взаимодействие с трансмембранной протеазой серина 2 (TMPRSS2) [19]. TMPRSS2 экспрессируется также на гладкомышечных клетках, перицитах, мышечных стволовых клетках,

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-VIA-3139

фибробластах, хондроцитах и остеобластах [19]. Такая широкая экспрессия приводит к множеству последствий для опорно-двигательного аппарата у пациентов с COVID-19. Учитывая такое большое количество уязвимых к НКИ клеток, тенденцию к гиперкоагуляции, усиление агрегации лейкоцитов и воспаление эндотелия у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, вероятность развития изменений со стороны костной ткани, в том числе остеонекроза, повышается многократно [19].

LPS как провоспалительный фактор

Важную роль в патогенезе взаимодействия вирусных инфекций и ишемических процессов, по нашему мнению, может играть липополисахарид (LPS, эндотоксин) — иммунноактивный компонент внешней мембраны грамотрицательных бактерий [56]. В условиях вирусной инфекции, особенно в лёгких, бактериальная нагрузка и взаимодействие вирусов с LPS могут усиливать воспалительные процессы и нарушать кровоснабжение в различных органах, включая кости [23]. Структурно LPS имеет три компонента: иммуногенный липидный компонент, называемый липидом A; ядро олигосахаридной цепи; и полисахаридная цепь O-антигена. Фосфатные группы в этой области критически определяют биологические эффекты LPS [8]; они влияют на связывание LPS с TLR4 и последующую активацию NF-kB [11] и, следовательно, на реакцию хозяина на молекулы LPS [42, 43]. Структура и состав полисахарида O-антигена 24 определяют серотип LPS [59], но токсичность придает именно консервативный липид A, который распознается толл-подобным рецептором 4 (TLR4) [11, 8]. Основным источником LPS организме человека является микрофлора кишечника. Транслокация бактериальных компонентов, в том числе LPS, в системный кровоток через кишечный барьер инициирует врождённый иммунный ответ, приводя к выбросу провоспалительных цитокинов [23]. Это способствует развитию как системного воспаления, так и локальных ишемических процессов, что может усугублять ишемию головки бедренной кости. На пути эндотоксина находится ряд естественных барьеров, в том числе печень, участвующая в инактивации LPS [50, 3]. Щелочная фосфатаза гепатоцитов способна дефосфорилировать липид A LPS [42], снижая его провоспалительные свойства, в то время как тканевые макрофаги печени (Купферовские клетки) способны проявлять инактивирующую функцию путём деацилирования молекулы LPS и осуществлять дальнейшую экскрецию LPS с желчью [1]. TLR4 является трансмембранным белком, экспрессируемым во многих клетках, включая остеобласты, остеокласты и макрофаги [6]. Кроме того, было продемонстрировано, что TLR4 абсолютно необходим для LPS-индуцированной резорбции кости [52].

Взаимодействия LPS и костной ткани

LPS как прямо, так и косвенно влияет на метаболизм костной ткани, увеличивая общую резорбцию кости остеокластами и уменьшая

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-VIA-3139

костеобразование остеобластами. Как упоминалось ранее, LPS активирует врожденную иммунную систему, стимулируя воспалительную реакцию, которая косвенно влияет на метаболизм костей и напрямую изменяет их метаболизм через взаимодействие с TLR4, который активирует различные сигнальные пути для содействия резорбции кости [68, 63, 36]. Один из сигнальных путей — это активация триады RANK/RANKL/OPG, так же LPS стимулирует остеобласты к высвобождению гранулоцитов макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), что приводит к увеличению количества остеокластов [34, 76]. LPS непосредственно способствует выживанию и слиянию преостеокластов с образованием многоядерных остеокластов, независимых от воспалительных цитокинов [68]. В то время как косвенно, LPS стимулирует макрофаги к высвобождению провоспалительных цитокинов, включая IL-1b, IL-6 и TNF-a, которые также увеличивают резорбцию кости [37]. Сигнальные каскады RANKL, LPS, IL-1b и TNF-a активируют транскрипционный фактор NF-κB в остеобластах и остеокластах, что приводит к увеличению дифференцировки и активации остеокластов с одной стороны и угнетению дифференцировки остеобластов тем самым ингибируя формирование костной ткани [40, 12]. Тем самым LPS и LPS-опосредованное воспаление не только активируют резорбцию кости, но и препятствуют формированию новой ткани [68]. Так, например, в ко-культивируемых остеобластах и клетках костного мозга, после связывания LPS с TLR4, инициировался сигнальный каскад, который приводил к сопутствующему снижению уровня остеопротегерина (OPG) и активации RANKL [68]. Поскольку внутриклеточный сигнальный каскад для TLR4 аналогичен рецептору IL-1, IL-1b стимулирует дифференцировку остеокластов [68]. Кроме того, было продемонстрировано, что остеоциты также стимулируются для повышения экспрессии RANKL и IL-6 с LPS в клетках MLO-Y4 [75]. В совокупности LPS-индуцированное воспаление создает петлю положительной обратной связи, способствуя дальнейшему высвобождению провоспалительных цитокинов, что может привести к изменениям в трабекулярной структуре кости.

Лёгкие – депо LPS?

В нормальных условиях лёгкие человека не являются стерильными, как считалось ранее. Они обладают собственным микробиомом, состоящим из разнообразных микроорганизмов. Плотность бактерий в легких на порядки ниже, чем в верхних дыхательных путях (ВДП), а состав сообщества близко соответствует ВДП. Микробиом легких состоит из Firmicutes, Bacteroidetes, Prevotella, Streptococcus и Veillonella [17, 13]. Таким образом, микробный состав легких в значительной степени преходящий и состоит из микробиоты ВДП. Некоторые из этих бактерий жизнеспособны и транскрипционно и метаболически активны [69, 57]. На примере микробиома кишечника, который участвует в регуляции развития и функции слизистой оболочки кишечника и системного иммунитета, микробиота легких также

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-VIA-3139

играет регулирующую роль в поддержании иммунного статуса [7, 33, 38, 66]. Соответственно эти микроорганизмы поддерживают гомеостаз, предотвращают чрезмерное воспаление и обеспечивают нормальную работу иммунной системы лёгких, способствуя балансу между защитой и толерантностью к микробам [24, 30]. Важную роль в поддержании стабильности микробиома играют механизмы местной иммунной регуляции, включая секрецию антимикробных пептидов, активность макрофагов и барьерную функцию эпителия. Локальный иммунный статус так же зависит от состава микробиоты лёгких, например, люди, у которых легочной пул был обогащен пероральными комменсалами, демонстрировали Th17/нейтрофильный иммунный профиль слизистой оболочки с менее устойчивым врожденным иммунитетом. Аналогичным образом, состав сообщества и бактериальное разнообразие в легких мышей обратно коррелировали с воспалительными цитокинами IL-1α и IL-4 [18]. Однако при патологии, особенно при вирусных инфекциях, таких как грипп или COVID-19, нормальный микробиом лёгких может изменяться, что приводит к развитию дисбиоза. Дисбаланс в составе микробиома может активировать врожденные и адаптивные иммунные реакции, способствующие иммунопатологии, фибропролиферации эпителия, стимулированию иммиграции иммунных клеток в легкие в ответ на выработку цитокинов и хемокинов, а также к повышению иммунного тонуса Th2, и другим потенциальным патологическим механизмам. Медиаторами являются микробные метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), а также лиганды рецепторов распознавания образов (PRR), с помощью которых даже нежизнеспособные бактерии могут вызывать ответные реакции [62]. Поражение лёгких различного генеза, вирусное или хроническое при курении ослабляет местные защитные механизмы и изменяет среду, делая её более благоприятной для роста патогенных микроорганизмов. В результате увеличивается количество условно-патогенных бактерий, таких как Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, а также грамотрицательных бактерий, продуцирующих LPS, таких как Klebsiella pneumoniae и Escherichia coli [61, 76, 67].

Ось «лёгкие-суставы»

Но далеко не во всех случаях дисбиоз, вирусное или другое повреждение приведут к формированию системного хронического воспаления и эндотоксинемии приводящих к ишемическим явлениям в головке бедренной кости. Системный кровоток и среда в альвеолоцитах разделены гематоальвеолярным барьером, который состоит из эндотелия легочного капилляра и базальной пластинкой между альвеолярными эпителиальными клетками (AECs), состоящими из двух основных типов клеток: пневмоциты I типа и пневмоциты II типа [28]. Поддержка гомеостаза данного барьера многокомпонентна и состоит из сложных взаимодействий между иммунными клетками, структурными клетками легких и микробиомом легких, с

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-VIA-3139

преобладанием противовоспалительных эффектов [53, 32]. В частности, взаимодействие альвеолоцитов с альвеолярными макрофагами (АМ) поддерживает баланс в гематоальвеолярном барьере и обеспечивает процессы самовосстановления [9]. Различные факторы, такие как бактериальные, вирусные и грибковые агенты, а также вдыхаемые токсичные частицы и физические факторы стресса (например, повышение внутрилегочного давления или давления малом круге кровообращения), запускают местные и системные провоспалительные реакции, опосредованные иммунными клетками, такими как дендритные клетки (ДК) и АМ [45, 72, 31]. Это сопровождается выделением провоспалительных медиаторов (например, фактора некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкина (IL)-1β, IL-8), а также продукцией активных форм кислорода и азота (RONS) [15, 44] перевешивают противовоспалительные процессы, что влечёт за собой повреждающее воздействие. Воспаление легких играет важную роль в патогенезе острых легочных заболеваний, таких как пневмония, а также в развитии и прогрессировании хронических воспалительных заболеваний, таких как астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [39, 60]. Кроме того, повреждение альвеолоцитов способствует развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) – одного из самых разрушительных воспалительных процессов, протекающих в легких [27]. Рассмотрим подробнее вирусный фактор повреждения на примере SARS-CoV-2. Гистопатологические исследования показали значительное и глубокое альвеолярное повреждение и пневмонию у пациентов с среднетяжелыми формами вирусного поражения легких, разрушением гематоальвеолярного барьера и сопровождается внезапным всплеском провоспалительных цитокинов, известным как «цитокиновый шторм», потерей паренхимы, иммунной инфильтрацией и переходом жидкой части крови в альвеолы [10, 35, 77]. Следуя из этого, при повреждении эпителиальных контактов альвеолоцитов и нарушении их функции для провоспалительных агентов открывались входные ворота в системный кровоток. Если более подробно рассмотреть межклеточные контакты, то образование адгезивных контактов между клетками имеет важное значение для функционирования многих тканей. Это особенно верно для эпителиальных клеток в легких, которые плотно прилегают друг к другу, образуя эпителиальный лист. Эта эпителиальная выстилка действует как барьер между дыхательными путями или альвеолами и нижележащими интерстициальными и эндотелиальными слоями. Соединительные комплексы между соседними эпителиальными клетками состоят из белков плотных контактов (TJ), расположенных непосредственно под апикальной поверхностью, и адгезивных соединений (AJs) ниже TJ, на базолатеральных сторонах клеток [58]. TJ образуют функциональную и структурную границу, разделяющую апикальные и базолатеральные компартменты [21], и способствуют межклеточной адгезии непосредственно под апикальной поверхностью, а также контролируют прохождение ионов, воды и других молекул и помогают поддерживать

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-VIA-3139

полярность клетки [20]. TJ легочного эпителия обеспечивают структурную основу гематоальвеолярного барьера, что предотвращает инвазию вдыхаемых патогенов и неселективное поступление жидкости в воздушные пространства [71]. Соответственно повреждение или дисфункция TJ приводит к ухудшению функции эпителиальных клеток, повышению проницаемости и отеку легких. Изменение TJ способствует прохождению инфекционных агентов, экзогенных токсинов и эндогенных продуктов в системный кровоток, способствуя развитию ОРДС и полиорганной недостаточности [16].

Острое воспаление – это начальный этап заживления тканей и органов после воздействия различных повреждающих факторов, таких как механические, химические, инфекционные или термические раздражители. При повреждении активируется врожденный иммунитет, что приводит к выделению цитокинов, хемокинов, активных форм кислорода и других провоспалительных молекул, а также активации систем комплемента и компонентов свёртывающей системы крови [48, 25]. Эти процессы запускаются благодаря распознаванию клетками специфических молекулярных паттернов – патоген-ассоциированных (PAMP) и связанных с повреждением (DAMP), которые взаимодействуют с PRR в зоне повреждения или внутри клеток [41]. PAMP поступают от инфекционных агентов, а DAMP представляют собой молекулы, высвобождаемые погибающими клетками, также известные как эндогенные сигналы опасности. Важными PRR являются такие рецепторы, как Toll-подобные, C-тип лектиновые, NOD-подобные и RIG-I-подобные [41]. Острая воспалительная реакция врожденной иммунной системы нацелена на устранение раздражителя, очищение от поврежденных клеток и восстановление тканей. Примечательно, что провоспалительная среда способствует миграции мезенхимальных стволовых клеток и эндотелиальных предшественников в зону повреждения для восстановления тканей под действием хемокинов [54, 46, 22, 14,47]. Острое воспаление может привести к полному восстановлению тканей, их фиброзу или переходу в хроническое воспаление. Эти события связаны с усилением дифференцировки МСК по адипогенному пути и дефицитом остеогенных и васкулогенных путей [65, 51]. В какой-то момент пораженные анатомические области кости демонстрируют гистологические признаки хронического воспаления, гибели клеток и нарушения разрешения и восстановления [55]. Анализ изображения с помощью зонда в реальном времени показывает, что через 6 недель после индукции остеонекроза путем прижигания сосудов у мышей активировавшиеся макрофаги и нейтрофилы сохраняются локально [55]. В других исследованиях стероид-ассоциированный остеонекроз у крыс приводил к повышению регуляции TLR4, миелоидного фактора дифференцировки 88 (MyD88), NF-κB и моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) [70].

2 **Заключение**

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-VIA-3139

Исходя из вышесказанного можно предположить, что дисбаланс в бактериальном составе лёгких в условиях вирусной инфекции ведёт к нарушению барьерных функций альвеолярных клеток. В частности, дисбиоз повышает продукцию провоспалительных цитокинов и усиливает разрушение межклеточных контактов между альвеолоцитами, что нарушает целостность гематоальвеолярного барьера. А прямое повреждающее действие НКИ на пневмоциты и эндотелиоциты усиливает повреждения лёгочного барьера и может способствовать проникновению вируса в системный кровоток, развитию системных коагуляционных нарушений, в том числе и в опорно-двигательном аппарате. Всё это создаёт предпосылки для формирования патологической оси «лёгкие-суставы», где с увеличением проникновения бактериальных продуктов, таких как LPS, в системный кровоток через гематоальвеолярный барьер происходит усугубление системного воспаления и гиперкоагуляции, что в итоге приводит к нарушениям со стороны костной и хрящевой ткани.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-VIA-3139

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку
Бублей К. В. - ассистент/ординатор кафедры внутренней медицины №2;
адрес: Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, 295051;
телефон: 8(978)861-15-92;
e-mail: bubley.99@mail.ru
Bubley K. V. – Assistant professor of the Department of Internal Medicine №2
Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Blvd. 5/7, 295051;
address: Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Blvd. 5/7, 295051;
telephone: 8(978)861-15-92;
e-mail: bubley.99@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах
Яцков И. А. – к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины №2;
Yatskov I. A. – Ph.D., Associate professor of the Department of Internal Medicine №2;

Белоглазов В. А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №2;
Beloglazov V. A. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine №2;

Заяева А. А. - к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины №2;
Zayaeva A. A. - PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine №2.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-VIA-3139

Блок 3. Метаданные статьи

ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ЛИПОПОЛИСАХАРИД: ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ОСЬ «ЛЁГКИЕ-СУСТАВЫ», КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ПРИЧИНА ОСТЕОНЕКРОЗА

VIRAL INFECTION AND LIPOPOLYSACCHARIDE: PATHOLOGICAL AXIS "LUNGS-JOINTS" AS A POTENTIAL CAUSE OF OSTEONECROSIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
ВЛИЯЕНИЕ LPS НА ОСТЕОНЕКРОЗ
EFFECT OF LPS ON OSTEONECROSIS

Ключевые слова: LPS; Остеонекроз; BPI; LBP; эндотоксин; IL-17; пулы LPS; Covid-19; TLR-4.

Keywords: LPS; Osteonecrosis; BPI; LBP; endotoxin; IL-17; LPS pools; Covid-19; TLR-4.

Обзоры.
Количество страниц текста – 7,
Количество таблиц – 0,
Количество рисунков – 0.
14.11.2024

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-VIA-3139

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	Белоглазов В.А., Яцков И.А., Кумельский Е.Д., Половинкина В.В. Метаболическая эндотоксинемия: возможные причины и последствия // Ожирение и метаболизм. - 2021. - Т. 18, №3. С. 320-326	Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Kumelsky E.D., Polovinkina V.V. Metabolic endotoxinemia: possible causes and consequences // Obesity and metabolism. - 2021. - vol. 18, No. 3. Pp. 320-326	DOI:10.14341/omet12750
2.	Панин М.А., Петросян А.С., Хаджихараламбус К.Х., Бойко А.В. Остеонекроз головки бедренной кости после COVID-19: серия клинических наблюдений // Травматология и ортопедия России. - 2022. - Т. 28. - №1. - С. 110-117.	Panin M.A., Petrosyan A.S., Hadjicharalambous K.K., Boiko A.V. Avascular Necrosis of the Femoral Head After COVID-19: A Case Series // Traumatology and Orthopedics of Russia. - 2022. - Vol. 28. - No. 1. - Pp. 110-117	doi: 10.17816/2311-2905-1687
3.	Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А. и др. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе //	Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A., etc. Prognostic significance of indicators of systemic endotoxinemia in atherogenesis //	https://doi.org/10.1134/S0131164619050138

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	Физиология человека. — 2019. — Т. 45. — №5. — С. 543-551.	Human Physiology. — 2019. — vol. 45. — No.5. — pp. 543-551.	
4.	Abeles M, Urman JD, Rothfield NF. Aseptic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. Relationship to corticosteroid therapy. Arch Intern Med, 1978, vol. 138, no. 5: pp. 750-754.		doi:10.1001/archinte.1978.03630290052018
5.	Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. The New England Journal of Medicine. 2020, vol. 383, no. 2, pp. 120-128.		https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432.
6.	Bar-Shavit Z. Taking a toll on the bones: regulation of bone metabolism by innate immune regulators. Autoimmunity. 2008, vol. 41 no. 3, pp. 195-203.		doi: 10.1080/08916930701694469
7.	Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell. 2014, vol. 157 no. 1, pp. 121-41.		DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011

8.	Beutler B, Rietschel ET. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. Nat Rev Immunol. 2003, vol. 3, no. 2, pp. 169-176.		DOI: 10.1038/nri1004
9.	Bhattacharya J, Westphalen K. Macrophage-epithelial interactions in pulmonary alveoli. Semin Immunopathol. 2016, vol. 38, no. 4, pp. 461-469		DOI: 10.1007/s00281-016-0569-x
10.	Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, Najafian B, Deutsch G, Lacy JM, Williams T, Yarid N, Marshall DA. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. Lancet. 2020, vol 396, Issue 10247, pp. 320-332.		DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2
11.	Beutler B. Tlr4: central component of the sole mammalian LPS sensor. Curr Opin Immunol. 2000, vol. 12, no. 1, pp. 20-26		DOI: 10.1016/s0952-7915(99)00046-1
12.	Chang J, Wang Z, Tang E, Fan Z, McCauley L, Franceschi R, Guan K, Krebsbach PH, Wang CY. Inhibition of osteoblastic bone formation by nuclear		doi: 10.1038/nm.1954.

	factor-kappaB. Nat Med. 2009, vol. 15, no. 6, pp. 682-689.		
13.	Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, Fitzgerald AS, Frank I, Yadav A, Bushman FD, Collman RG. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. Am J Respir Crit Care Med. 2011, vol. 184, no. 8, pp. 957-963.		DOI: 10.1164/rccm.201104-0655OC
14.	Claes L, Recknagel S, Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. Nat Rev Rheumatol. 2012, vol. 8, no. 3, pp. 133-43.		DOI: 10.1038/nrrheum.2012.1
15.	Condon TV, Sawyer RT, Fenton MJ, Riches DWH. Lung Dendritic Cells at the Innate-Adaptive Immune Interface. Journal of Leukocyte Biology. 2011 vol. 90, no. 5, pp. 883–895.		doi: 10.1189/jlb.0311134
16.	Denker BM, Nigam SK. Molecular structure and assembly of the tight junction. Am J Physiol. 1998, vol. 274, no.1, pp. 1-9.		https://doi.org/10.1152/ajprenal.1998.274.1.F1

17.	Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, McCloskey L, Falkowski NR, Huffnagle GB, Curtis JL. Bacterial Topography of the Healthy Human Lower Respiratory Tract. mBio. 2017, vol. 8, no. 1, pp. 1-12		doi: 10.1128/mBio.02287-16.
18.	Dickson RP, Erb-Downward JR, Falkowski NR, Hunter EM, Ashley SL, Huffnagle GB. The Lung Microbiota of Healthy Mice Are Highly Variable, Cluster by Environment, and Reflect Variation in Baseline Lung Innate Immunity. Am J Respir Crit Care Med. 2018, vol. 198, no. 4, pp. 497-508.		doi: 10.1164/rccm.201711-2180OC
19.	Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, Toresdahl BG, Rodeo SA, Casey EK, Mendias CL. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. J Bone Joint Surg Am. 2020, vol. 102, no. 14, pp. 1197-1204.		doi: 10.2106/JBJS.20.00847.
20.	Feldman GJ, Mullin JM, Ryan MP. Occludin: structure, function and regulation. Adv Drug Deliv Rev. 2005, vol. 57, no. 6, pp. 883-917.		DOI: 10.1016/j.addr.2005.01.009

21.	Flynn AN, Itani OA, Moninger TO, Welsh MJ. Acute regulation of tight junction ion selectivity in human airway epithelia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009, vol. 106, no. 9, pp. 3591-3596.		doi: 10.1073/pnas.0813393106
22.	Fong EL, Chan CK, Goodman SB. Stem cell homing in musculoskeletal injury. Biomaterials. 2011, vol. 32, no. 2, pp. 395-409.		DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.08.101
23.	Ghosh SS, Wang J, Yannie PJ, Ghosh S. Intestinal Barrier Dysfunction, LPS Translocation, and Disease Development. J Endocr Soc. 2020, vol. 4, no. 2, pp. 1-15		DOI: 10.1210/jendso/bvz039
24.	Gollwitzer ES, Saglani S, Trompette A, Yadava K, Sherburn R, McCoy KD, Nicod LP, Lloyd CM, Marsland BJ. Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. Nat Med. 2014, vol. 20, no. 6, pp.642-647.		DOI: 10.1038/nm.3568
25.	Goodman SB, Pajarinen J, Yao Z, Lin T. Inflammation and Bone Repair: From Particle Disease to Tissue Regeneration.		DOI: 10.3389/fbioe.2019.00230

	Front Bioeng Biotechnol. 2019, vol. 7, pp. 230.		
26.	Goodman SB, Maruyama M. Inflammation, Bone Healing and Osteonecrosis: From Bedside to Bench. J Inflamm Res. 2020, vol. 13, pp. 913-923.		DOI: 10.2147/JIR.S281941
27.	Guillot L, Nathan N, Tabary O, Thouvenin G, Le Rouzic P, Corvol H, Amselem S, Clement A. Alveolar epithelial cells: master regulators of lung homeostasis. Int J Biochem Cell Biol. 2013, vol. 45, no. 11, pp. 2568-2573.		DOI: 10.1016/j.biocel.2013.08.009
28.	Günther J, Seyfert HM. The First Line of Defence: Insights Into Mechanisms and Relevance of Phagocytosis in Epithelial Cells. Semin Immunopathol. 2018, vol. 40, no. 6, pp. 555–565.		doi: 10.1007/s00281-018-0701-1
29.	Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Chem Lab Med. 2020, vol. 58, no. 7, pp. 1116-1120.		DOI: 10.1515/cclm-2020-0188

30.	Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J, McCoy K, Marsland BJ, Harris NL. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. Am J Respir Crit Care Med. 2011, vol. 184, no. 2, pp. 198-205.		DOI: 10.1164/rccm.201010-1574OC
31.	Hippenstiel S, Opitz B, Schmeck B, Suttorp N. Lung epithelium as a sentinel and effector system in pneumonia--molecular mechanisms of pathogen recognition and signal transduction. Respir Res. 2006, vol. 7, no, 1, pp. 97.		DOI: 10.1186/1465-9921-7-97
32.	Holt PG, Strickland DH, Wikström ME, Jahnsen FL. Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract. Nat Rev Immunol. 2008, vol. 8, no. 2, pp. 142-152.		DOI: 10.1038/nri2236
33.	Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. Science. 2012, vol. 336 no. 6086, pp. 1268-1273.		DOI: 10.1126/science.1223490
34.	Horowitz MC, Coleman DL, Flood PM, Kupper TS, Jilka RL. Parathyroid hormone and lipopolysaccharide induce		doi: 10.1172/JCI113852

	murine osteoblast-like cells to secrete a cytokine indistinguishable from granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. J Clin Invest. 1989, vol. 83, no. 1,pp. 149-157.		
35.	Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020, vol. 395, no. 10223, pp. 497-506.		DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
36.	Inada M, Matsumoto C, Uematsu S, Akira S, Miyaura C. Membrane-bound prostaglandin E synthase-1-mediated prostaglandin E2 production by osteoblast plays a critical role in lipopolysaccharide-induced bone loss associated with inflammation. J Immunol. 2006, vol. 177, no. 3, pp. 1879-1885.		DOI: 10.4049/jimmunol.177.3.1879
37.	Itoh K, Udagawa N, Kobayashi K, Suda K, Li X, Takami M, Okahashi N, Nishihara T, Takahashi N. Lipopolysaccharide		DOI:10.4049/jimmunol.170.7.3688

	promotes the survival of osteoclasts via Toll-like receptor 4, but cytokine production of osteoclasts in response to lipopolysaccharide is different from that of macrophages. J Immunol. 2003, vol. 170, no. 7, pp. 3688-3695.		
38.	Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, Wei D, Goldfarb KC, Santee CA, Lynch SV, Tanoue T, Imaoka A, Itoh K, Takeda K, Umesaki Y, Honda K, Littman DR. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. Cell. 2009, vol. 139, no. 3, pp. 485-498.		DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.033
39.	Johnson ER, Matthay MA. Acute lung injury: epidemiology, pathogenesis, and treatment. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010, vol. 23, no. 4, pp. 243-252.		DOI: 10.1089/jamp.2009.0775
40.	Katagiri T, Takahashi N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. Oral Dis. 2002, vol. 8, no. 3, pp. 147-159.		DOI: 10.1034/j.1601-0825.2002.01829.x

41.	Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. Immunity. 2011, vol. 34, no. 5, pp. 637-650.		DOI: 10.1016/j.immuni.2011.05.006
42.	Kong, Q.; Six, D.A.; Liu, Q.; Gu, L.; Wang, S.; Alamuri, P.; Raetz, C.R.H.; Curtiss, R., III. Phosphate groups of lipid A are essential for salmonella enterica serovar typhimurium virulence and affect innate and adaptive immunity. Infect. Immun. 2012, vol. 80, no. 9, pp. 3215–3224		https://doi.org/10.1128/iai.00123-12
43.	Kong Q, Six DA, Roland KL, Liu Q, Gu L, Reynolds CM, Wang X, Raetz CR, Curtiss R 3rd. Salmonella synthesizing 1-dephosphorylated [corrected] lipopolysaccharide exhibits low endotoxic activity while retaining its immunogenicity. J Immunol. 2011, vol. 187, no. 1, pp. 412-423.		doi: 10.4049/jimmunol.1100339
44.	Laskin DL, Sunil VR, Gardner CR, Laskin JD. Macrophages and tissue injury: agents of defense or destruction? Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011, vol. 51, pp. 267-288		DOI:10.1146/annurev.pharmtox.010909.105812

45.	Li N, Geng C, Hou S, Fan H, Gong Y. Damage-Associated Molecular Patterns and Their Signaling Pathways in Primary Blast Lung Injury: New Research Progress and Future Directions. Int J Mol Sci. 2020, vol. 21, no. 17, pp. 6303.		DOI: 10.3390/ijms21176303
46.	Lin T, Pajarinen J, Nabeshima A, Lu L, Nathan K, Jämsen E, Yao Z, Goodman SB. Preconditioning of murine mesenchymal stem cells synergistically enhanced immunomodulation and osteogenesis. Stem Cell Res Ther. 2017, vol. 8, no. 1, pp. 277.		DOI: 10.1186/s13287-017-0730-z
47.	Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. Trends Immunol. 2004, vol. 25, no. 12, pp. 677-686.		DOI: 10.1016/j.it.2004.09.015
48.	Maruyama M, Rhee C, Utsunomiya T, Zhang N, Ueno M, Yao Z, Goodman SB. Modulation of the Inflammatory Response and Bone Healing. Front Endocrinol (Lausanne). 2020, vol. 11, pp. 386.		DOI: 10.3389/fendo.2020.00386

49.	Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later. J Bone Joint Surg Am. 2006, vol. 88 no. 5, pp. 1117-1132.		DOI: 10.2106/JBJS.E.01041
50.	Moreira AP, Texeira TF, Ferreira AB, Peluzio Mdo C, Alfenas Rde C. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. Br J Nutr. 2012, vol. 108, no. 5, pp. 801-809.		DOI: 10.1017/S0007114512001213
51.	Goro Motomura, Takuaki Yamamoto, Keita Miyanishi, Akihisa Yamashita, Katsuo Sueishi, Yukihide Iwamoto. Bone marrow fat-cell enlargement in early steroid-induced osteonecrosis—a histomorphometric study of autopsy cases. Pathology - Research and Practice. 2005, vol. 200, no. 11-12, pp. 807-811		https://doi.org/10.1016/j.prp.2004.10.003.
52.	Nakamura H, Fukusaki Y, Yoshimura A, Shiraishi C, Kishimoto M, Kaneko T, Hara Y. Lack of Toll-like receptor 4 decreases lipopolysaccharide-induced bone resorption in C3H/HeJ mice in vivo. Oral Microbiol Immunol. 2008, vol. 23, no. 3, pp. 190-195.		DOI: 10.1111/j.1399-302X.2007.00410.x

53.	Nicod LP. Lung Defences: An Overview. Eur Respir Rev . 2005, vol. 14, no. 95, pp. 45–50.		https://doi.org/10.1183/09059180.05.00009501
54.	Pajarinen J, Lin T, Gibon E, Kohno Y, Maruyama M, Nathan K, Lu L, Yao Z, Goodman SB. Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing. Biomaterials. 2019, vol. 196, pp. 80-89		DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.12.025
55.	Phipps MC, Huang Y, Yamaguchi R, Kamiya N, Adapala NS, Tang L, Kim HK. In vivo monitoring of activated macrophages and neutrophils in response to ischemic osteonecrosis in a mouse model. J Orthop Res. 2016, vol. 34, no. 2, pp. 307-313.		DOI: 10.1002/jor.22952
56.	Raetz CR, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. Annu Rev Biochem. 2002, vol. 71, pp. 635-700.		DOI: 10.1146/annurev.biochem.71.110601.135414
57.	Ren L, Zhang R, Rao J, Xiao Y, Zhang Z, Yang B, Cao D, Zhong H, Ning P, Shang Y, Li M, Gao Z, Wang J. Transcriptionally Active Lung Microbiome and Its Association with Bacterial Biomass and		DOI: 10.1128/mSystems.00199-18

	Host Inflammatory Status. 2018, vol. 3, no. 5.		
58.	Rezaee F, Georas SN. Breaking barriers. New insights into airway epithelial barrier function in health and disease. Am J Respir Cell Mol Biol. 2014, vol. 50, no. 5, pp. 857-869.		doi: 10.1165/rcmb.2013-0541RT
59.	Rietschel ET, Kirikae T, Schade FU, Mamat U, Schmidt G, Loppnow H, Ulmer AJ, Zähringer U, Seydel U, Di Padova F, et al. Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function. FASEB J. 1994, vol. 8, no. 2, pp. 217-225.		DOI: 10.1096/fasebj.8.2.8119492
60.	Roth M. Grundlagen von Asthma und COPD [Fundamentals of chronic inflammatory lung diseases (asthma, COPD, fibrosis)]. Ther Umsch. 2014, vol. 71, no. 5, pp. 258-261.		DOI: 10.1024/0040-5930/a000510
61.	Rylance J, Kankwatira A, Nelson DE, Toh E, Day RB, Lin H, Gao X, Dong Q, Sodergren E, Weinstock GM, Heyderman RS, Twigg HL 3rd, Gordon SB. Household air pollution and the lung microbiome of healthy adults in Malawi: a		DOI: 10.1186/s12866-016-0803-7

	cross-sectional study. BMC Microbiol. 2016, vol. 16, no. 1, pp. 182		
62.	Whiteside SA, McGinniss JE, Collman RG. The lung microbiome: progress and promise. J Clin Invest. 2021, vol. 131, no. 15,		DOI: 10.1172/JCI150473
63.	Sato N, Takahashi N, Suda K, Nakamura M, Yamaki M, Ninomiya T, Kobayashi Y, Takada H, Shibata K, Yamamoto M, Takeda K, Akira S, Noguchi T, Udagawa N. MyD88 but not TRIF is essential for osteoclastogenesis induced by lipopolysaccharide, diacyl lipopeptide, and IL-1alpha. J Exp Med. 2004, vol. 200, no. 5, pp. 601-611.		DOI: 10.1084/jem.20040689
64.	Schippers M, Post E, Eichhorn I, Langeland J, Beljaars L, Malo MS, Hodin RA, Millán JL, Popov Y, Schuppan D, Poelstra K. Phosphate Groups in the Lipid A Moiety Determine the Effects of LPS on Hepatic Stellate Cells: A Role for LPS-Dephosphorylating Activity in Liver Fibrosis. Cells. 2020, vol. 9, no. 12, pp. 2708.		DOI: 10.3390/cells9122708

65.	Seamon, Jesse, Keller, Thomas, Saleh, Ja mal, Cui, Quanjun, The Pathogenesis of Nontraumatic Osteonecrosis, Arthritis, 2012, pp. 11.		https://doi.org/10.1155/2012/601763
66.	Segal LN, Clemente JC, Tsay JC, Koralov SB, Keller BC, Wu BG, Li Y, Shen N, Ghedin E, Morris A, Diaz P, Huang L, Wikoff WR, Ubeda C, Artacho A, Rom WN, Sterman DH, Collman RG, Blaser MJ, Weiden MD. Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a Th17 phenotype. Nat Microbiol. 2016, vol 1.		DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.31
67.	Simon-Soro A, Sohn MB, McGinniss JE, Imai I, Brown MC, Knecht VR, Bailey A, Clarke EL, Cantu E, Li H, Bittinger K, Diamond JM, Christie JD, Bushman FD, Collman RG. Upper Respiratory Dysbiosis with a Facultative-dominated Ecotype in Advanced Lung Disease and Dynamic Change after Lung Transplant. Ann Am Thorac Soc. 2019, vol. 16, no. 11, pp.1383-1391.		DOI: 10.1513/AnnalsATS.201904-299OC
68.	Suda K, Woo JT, Takami M, Sexton PM, and Nagai K. Lipopolysaccharide supports		https://doi.org/10.1002/jcp.10041

	survival and fusion of preosteoclasts independent of TNF-alpha, IL-1, and RANKL.. J Cell Physiol. 2002 vol. 190, no. 1, pp. 101-108.		
69.	Sulaiman I, Wu BG, Li Y, Tsay JC, Sauthoff M, Scott AS, Ji K, Koralov SB, Weiden M, Clemente JC, Jones D, Huang YJ, Stringer KA, Zhang L, Geber A, Banakis S, Tipton L, Ghedin E, Segal LN. Functional lower airways genomic profiling of the microbiome to capture active microbial metabolism. Eur Respir J. 2021, vol. 58, no. 1.		DOI: 10.1183/13993003.03434-2020
70.	Tian L, Wen Q, Dang X, You W, Fan L, Wang K. Immune response associated with Toll-like receptor 4 signaling pathway leads to steroid-induced femoral head osteonecrosis. BMC Musculoskelet Disord. 2014, vol. 15, no. 18.		https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-18
71.	Tobioka, H., Y. Tokunaga, H. Isomura, Y. Kokai, J. Yamaguchi, and N. Sawada.. Expression of occludin, a tight-junction-associated protein, in human lung carcinomas. Virchows Archiv . 2004, vol. 445, no. 5, pp. 472–476.		https://doi.org/10.1007/s00428-004-1054-9

72.	van der Vaart H, Postma DS, Timens W, Hylkema MN, Willemse BW, Boezen HM, Vonk JM, de Reus DM, Kauffman HF, ten Hacken NH. Acute effects of cigarette smoking on inflammation in healthy intermittent smokers. Respir Res. 2005, vol. 6, no. 1, pp. 22.		DOI: 10.1186/1465-9921-6-22
73.	Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. COVID-19: ACE2centric Infective Disease? Hypertension. 2020, vol. 76, no. 2, pp. 294-299.		DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15353
74.	Weir EC, Insogna KL, Horowitz MC. Osteoblast-like cells secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in response to parathyroid hormone and lipopolysaccharide. Endocrinology. 1989, vol. 124, no. 2, pp. 899-904.		DOI: 10.1210/endo-124-2-899
75.	Yu K, Ma Y, Li X, Wu X, Liu W, Li X, Shen J, Wang H. Lipopolysaccharide increases IL-6 secretion via activation of the ERK1/2 signaling pathway to up-regulate RANKL gene expression in MLO-Y4 cells. Cell Biol Int. 2017, vol. 41, no. 1, pp. 84-92.		DOI: 10.1002/cbin.10696

10.15789/1563-0625-VIA-3139

76.	Zhang R, Chen L, Cao L, Li KJ, Huang Y, Luan XQ, Li G. Effects of smoking on the lower respiratory tract microbiome in mice. Respir Res. 2018, vol. 19, no. 1, pp. 253.		DOI: 10.1186/s12931-018-0959-9
77.	Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020, vol. 382, no. 8, pp. 727-733.		DOI: 10.1056/NEJMoa2001017

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)