

СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И ЕГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ТИРЕОИДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Т.А.Мальцева, В.П.Колосов, А.Б.Пирогов, М.Ю.Щеглова, Е.В.Ушакова

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

Цель исследования заключалась в характеристике спектра цитокинов и в оценке их участия в формировании профиля тиреоидной недостаточности у больных бронхиальной астмой. У 124 больных с неконтролируемым течением бронхиальной астмы (Asthma Control Test >10 и ≤19 баллов) и без явной патологии щитовидной железы одновременно при помощи иммуноферментного анализа выполнено определение сывороточных уровней тиреотропного гормона (ТТГ), общего тироксина (Т₄), общего трийодтиронина (Т₃), свободных фракций гормонов (сТ₄ и сТ₃), интерлейкинов 4 и 2 (IL-4, IL-2) и интерферона-γ (IFN-γ). В зависимости от базального уровня ТТГ больные бронхиальной астмой разделены на 3 группы: 1 группу составили 58 (47%) больных с уровнем ТТГ от 2,5 до 4,5 мЕд/л (I степень развития тиреоидной недостаточности), 2 группу – 24 (19%) пациентов с уровнем ТТГ от 4,0 до 10 мЕд/л (II степень развития тиреоидной недостаточности), 3 группу – 42 (34%) больных с уровнем ТТГ ниже 2,5 мЕд/л (отсутствие тиреоидной недостаточности). Смешанная форма астмы диагностирована у 79 (64%), аллергическая – у 45 (36%) пациентов. Полученные результаты сопоставлены с параметрами сывороточного дегидроэпандростерон-сульфата (ДГЭА-С) и базального кортизола. При обследовании обнаружено влияние в значительной мере стероидов коры надпочечников – кортизола (при преобладании критериев атопической астмы) и ДГЭА-С (при смешанной форме заболевания) на перестройку активности щитовидной железы при бронхиальной астме, которые в свою очередь контролируют пролиферацию и секреторную активность практически всех иммунокомпетентных клеток. У больных с неконтролируемым течением астмы установлена вариабельность уровней поляризации иммунного ответа по Th1 или Th2-типу и развитие функциональной недостаточности щитовидной железы I-II степени, ассоциированное с преобладанием в 2,5-4 раза продукции провоспалительных цитокинов (IL-2 и IFN-γ) над синтезом иммуносупрессивных (IL-4).

Ключевые слова: бронхиальная астма, цитокины, гормоны гипоталамико-тиреоидной системы, гормоны надпочечников.

SUMMARY

THE STATE OF CYTOKINE STATUS AND ITS PATHOGENETIC ROLE AT THYROIDAL INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Т.А.Mal'tseva, V.P.Kolosov, A.B.Pirogov, M.Yu.Shcheglova, E.V.Ushakova

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

The aim of the research was to characterize the spectrum of cytokines and to evaluate their participation in the formation of thyroidal insufficiency profile in patients with bronchial asthma. The serum levels of thyrotropic hormone (TTH), general thyroxine (T₄), general triiodothyronine (T₃), free fractions of hormones (сT₄ and сT₃), interleukins 4 and 2 (IL-4, IL-2) and interferon-γ (IFN-γ) were determined at one time in 124 patients with uncontrolled bronchial asthma (Asthma Control Test >10 and ≤19 grades) and without evident pathology of thyroid gland with the help of immune-enzyme analysis. Depending on the basal level of TTH the patients with bronchial asthma were divided into three groups: the first group consisted of 58 (47%) patients with TTH level from 2.5 till 4.5 mUnits/l (I degree of thyroid insufficiency development), 22 (19%) patients with TTH level from 4.0 till 10 mUnits/l (II degree of thyroid insufficiency development) were included in the second group, the third group had 42 (34%) patients with TTH level lower than 2.5 mUnits/l (no thyroid insufficiency development). The mixed asthma was diagnosed in 79 (64%) patients, allergic asthma – in 45 (36%) patients. The obtained results were compared with the parameters of serum dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) and basal cortisol. At the examination it was found out that steroids of adrenal cortex, cortisol (at the domination of atopic asthma criteria) and DHEA-S (at the mixed form of a disease) affect significantly the change of thyroid gland activity at bronchial asthma and control the proliferation and secretory activity of almost all immune-competent cells. The patients with uncontrolled asthma were revealed to have the variability of polarization levels of the immune response by Th1 and Th2 types and the development of functional insufficiency of the thyroid gland of I-II degrees, which is associated with the 2.5-4 times domination of proinflammatory cytokines products (IL-2 and IFN-γ) over the synthesis of immunosuppressive ones (IL-4).

Key words: bronchial asthma, cytokines, hormones of hypophyseal-thyroid system, adrenal hormones.

С современных позиций развитие феномена так называемого «лёгкого» гипотиреоза, регистрируемого у подавляющего большинства (72%) больных неконтролируемой бронхиальной астмой (БА) с отсутствием па-

тологии щитовидной железы, представляет актуальную клиническую проблему, поскольку является одним из компонентов формирования патофизиологического механизма флюктуирующей бронхиальной обструкции – чрезмерно выраженной реакции бронхов на холодовой стимул [5]. Последняя, как известно, отражая интенсивность хронического воспаления в дыхательных путях и ремоделирования бронхов, обуславливает потенциальный риск неконтролируемого течения БА, ограничения физической активности и снижения качества жизни, более выраженный у пациентов с наличием, чем с отсутствием холодовой бронхиальной гиперреактивности [6].

Патогенетические механизмы снижения продукции тиреоидных гормонов у больных БА на этапе неконтролируемой астмы при отсутствии патологии щитовидной железы в анамнезе, и сопровождающиеся иммунным ответом организма на нарушение гомеостаза дыхательной системы, остаются неизученными.

Основополагающим в данном исследовании становится принцип взаимодействия двух физиологических систем – эндокринной и иммунной, стремящихся к поддержанию гомеостатического равновесия даже в условиях дисбаланса между клеточно-опосредованными и иммунными реакциями, что служит базисом для воспалительного процесса при БА. Снижение иммунологической резистентности как следствие внутрииммунных изменений, регулируемых динамическими взаимоотношениями цитокиновых каскадов Th1- и Th2-типов в достаточно хорошо изученных вариантах их нарушения на системном и организменном уровне у больных БА, отражается на гомеостазе в целом [1]. Однако преобразования тип-1/тип-2 – цитокинового баланса, бронхиальная гиперреактивность и воспаление бронхов – результат нарушенного иммунного ответа, уравниваются перестройкой эндокринной системы: гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса и гипофизарно-тиреоидной оси. Продукция и рецепция инкреторных медиаторов – тиреоидных гормонов, способна, по-видимому, угнетаться или стимулироваться под действием медиаторов иммунной системы – цитокинов. В этом аспекте чрезвычайный интерес вызывает указание на тот факт, что почти все медиаторы одной из физиологических систем могут выполнять роль не только регулятора, но и эффектора для другой системы [2, 3]. Отсюда можно полагать, что развитие лёгкой формы тиреоидной недостаточности у больных БА ассоциируется с особенностями функционирования иммунной системы. Указанное суждение определяет актуальность и целесообразность проведения клинического исследования относительно особенностей взаимосвязей физиологически значимых изменений щитовидной железы в продукции тиреоидных гормонов и уровня провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, развивающихся у больных неконтролируемой БА.

Целью данного исследования явилось определение цитокинового профиля у больных с неконтролируемым течением БА и изучение роли провоспалительных и

противовоспалительных цитокинов в механизме развития тиреоидной недостаточности.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 124 больных с неконтролируемым течением БА. Смешанная форма астмы диагностирована у 79 (64%), аллергическая – у 45 (36%) пациентов. Группу сравнения составили 25 здоровых пациентов с отсутствием в анамнезе данных о заболевании щитовидной железы, приёма препаратов йода, лития, тиреоидных гормонов либо других медикаментозных средств, которые могли влиять на функцию щитовидной железы. Все больные на момент начала обследования находились в стационаре и соответствовали критериям отбора:

- лица мужского и женского пола в возрасте ≥ 18 лет и ≤ 45 лет;
 - верифицированный на основании данных анамнеза, клинической картины, лабораторного обследования диагноз «бронхиальная астма» согласно рекомендациям GINA (2006) и в соответствии с положениями международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) ВОЗ;
 - лёгкое и среднетяжёлое течение БА;
 - длительность заболевания от 1 до 10 лет;
 - показатель объёма форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) $\geq 60\%$ от должного значения.
 - уровень контроля астмы согласно числовым многомерным показателям валидизированного опросника Asthma Control Test > 10 и ≤ 19 баллов, т.е. неконтролируемое течение БА;
 - тиреоидный статус: отсутствие явной патологии щитовидной железы, нормальный (до 18 см³ у женщин и 25 см³ у мужчин) объём тиреоидной ткани, средней эхогенности и однородной по структуре по данным ультразвукового исследования; уровень циркулирующих сывороточных аутоантител к тиреоидной пероксидазе < 30 Ед/мл.
 - получение от пациента письменного информированного согласия до начала участия в исследовании.
- Обследование пациентов в 10-дневном вводном периоде включало:
- оценку функции внешнего дыхания с помощью спирографии с анализом кривой «поток-объём» по стандартной методике на аппарате FlowScreen (Эрих Егер, Германия);
 - измерение сывороточных уровней тиреотропного гормона (ТТГ), общего тироксина (Т₄), трийодтиронина (Т₃), свободных фракций этих гормонов (сТ₄ и сТ₃), тиреоглобулина методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов в соответствии с рекомендациями производителя;
 - определение сывороточных интерлейкинов 4 и 2 (ИЛ-4, ИЛ-2) и интерферона- γ (ИФН- γ) методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов компании «Вектор-Бест» (Новосибирск) и «Bender MedSystems» (США);
 - определение сывороточного адренкортикального гормона – дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) и базального кортизола – методом иммунофермент-

ного анализа с использованием стандартных наборов реагентов «Стероид-КАА-ДЭА-сульфат» и «Стероид-ИФА-кортизол» (Алкор-Био, Санкт-Петербург).

При анализе данных были использованы общепринятые методы параметрической и непараметрической статистики. Для определения взаимосвязи между изучаемыми показателями рассчитывали коэффициент корреляции (тест Спирмена). Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные – в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка. Различия значений считали статистически значимыми при достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении исходных параметров функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы в общей выборке больных БА, не имевших явной патологии щитовидной железы, диагностировалась четко выраженная неоднородность определяемого гормонального профиля. Наибольшей вариабельностью отмечались показатели центрального звена:

концентрации ТТГ в крови пациентов колебались от 0,2 до 6,0 мЕд/л при верхнем референсном пределе $\leq 2,4$ мЕд/л. В зависимости от базального уровня ТТГ в крови больные БА были разделены на 3 группы:

- 1 группа – 58 (47%) больных с уровнем ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л – I степень развития тиреоидной недостаточности (ТН). Аллергическая форма БА диагностирована у 17 (29%) больных, смешанная – у 41 (71%) больных;

- 2 группа – 24 (19%) пациента с уровнем ТТГ от 4,0 до 10,0 мЕд/л – II степень развития ТН. В данной группе аллергическая астма отсутствовала, смешанная форма БА диагностирована у 100% пациентов.

- 3 группа – 42 (34%) больных с уровнем ТТГ ниже 2,5 мЕд/л – отсутствие ТН. Преобладающей формой болезни явилась аллергическая БА, зарегистрированная у 28 (67%). Смешанная форма астмы была установлена у 14 (33%) больных 3 группы.

Аргументированным обоснованием для подразделения общей выборки больных БА на сформированные группы послужили результаты выполненного нами ранее исследования [5].

Таблица 1

Концентрации гормонов гипофизарно-тиреоидной системы в группах пациентов с различным уровнем ТТГ в сыворотке крови ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	1 группа	2 группа	3 группа
ТТГ, мЕд/л	1,73 $\pm$ 0,14	3,21 $\pm$ 0,22 *** ¹	4,89 $\pm$ 0,27*** ²	1,39 $\pm$ 0,12
T ₄ , нмоль/л	94,5 $\pm$ 7,1	71,8 $\pm$ 6,3*	60,2 $\pm$ 5,1*** ²	109,3 $\pm$ 4,41
cT ₄ , пмоль/л	19,6 $\pm$ 1,2	17,1 $\pm$ 2,3	16,8 $\pm$ 2,6	20,0 $\pm$ 2,8
Относительное содержание cT ₄ , %	0,018 $\pm$ 0,003	0,02 $\pm$ 0,003	0,025 $\pm$ 0,003	0,02 $\pm$ 0,002
T ₃ , нмоль/л	2,34 $\pm$ 0,18	2,09 $\pm$ 0,11	2,12 $\pm$ 0,16	2,28 $\pm$ 0,27
cT ₃ , пмоль/л	5,41 $\pm$ 0,16	5,01 $\pm$ 0,2 ¹	4,02 $\pm$ 0,19*** ²	5,64 $\pm$ 0,35
Относительное содержание cT ₃ , %	0,24 $\pm$ 0,03	0,23 $\pm$ 0,01 ¹	0,17 $\pm$ 0,01* ²	0,23 $\pm$ 0,01

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – уровень статистической значимости различий для всех групп больных по сравнению с контролем; ¹ – $p < 0,001$ для 1 группы по сравнению со 2 группой; ² – $p < 0,001$ для 2 группы по сравнению с 3 группой.

Анализ результатов оценки содержания ТТГ, тиреоидных гормонов и их фракций выявил гипотиреоидный путь функционирования щитовидной железы у пациентов 1 и 2 групп (I и II степень ТН), о чём свидетельствовало снижение средних значений T₄ в обеих группах (в большей мере во 2 группе) на фоне тенденции к уменьшению cT₄ (табл. 1). Одновременно величины процентного содержания cT₄ и cT₃ в 1 группе как по отношению к аналогичным в «контроле», так и к 3 группе не изменились. Во 2 группе пациентов относительный уровень cT₄ остался прежним, а cT₃ до-

стоверно снизился, что указывает на увеличение потребности клеток-мишеней в тиреоидных гормонах. Таким образом, полученные нами данные следует трактовать как результат нарушения деятельности периферического звена гипофизарно-тиреоидной системы – непосредственно щитовидной железы.

Показатели изменений спектра изучаемых цитокинов у больных БА в зависимости от функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы представлены в таблице 2. При сравнительной оценке результатов выявлено, что значения сывороточных

концентраций ИЛ-4, ИЛ-2 и ИФН- γ были достоверно выше у пациентов 1-2 групп (ТН I-II степени) по сравнению с таковыми в 3 группе (ТН отсутствует). У последних уровни в крови рассматриваемых цитокинов превышали (от 2,5 до 4 раз) соответствующие значения в сравнении со здоровыми лицами. Одновре-

менно средняя величина содержания ИЛ-2 у пациентов данной группы не отличалась от значений в контроле. При этом максимально высокие средние величины этих цитокинов установлены во 2 группе больных с наиболее выраженной дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы.

Таблица 2

Уровни интерлейкинов и надпочечниковых стероидов в группах пациентов с различным тиреоидным гормональным статусом ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	1 группа	2 группа	3 группа
ИЛ-4, пг/мл	3,2 $\pm$ 0,69	22,7 $\pm$ 1,72***#	31,2 $\pm$ 2,02***^^	5,8 $\pm$ 1,01*
ИФН- γ , пг/мл	3,6 $\pm$ 0,33	28,1 $\pm$ 1,84***##	64,4 $\pm$ 2,53***^^	4,55 $\pm$ 0,14*
Индекс ИЛ-4/ИФН- γ	0,87 $\pm$ 0,09	0,8 $\pm$ 0,1#	0,47 $\pm$ 0,11***^^	1,3 $\pm$ 0,11**
ИЛ-2, пг/мл	0,31 $\pm$ 0,06	0,74 $\pm$ 0,11***#	1,11 $\pm$ 0,13***^^	0,44 $\pm$ 0,08
Кортизол, н/моль/л	512,6 $\pm$ 24,5	569 $\pm$ 19,4	550,4 $\pm$ 23,1^	645,8 $\pm$ 24,6***
ДГЭА-С, нмоль/л	6500 $\pm$ 340	8094 $\pm$ 208***	8337 $\pm$ 361***	7787 $\pm$ 245**
Индекс кортизол/ДГЭА-С	0,078 $\pm$ 0,004	0,068 $\pm$ 0,003***	0,057 $\pm$ 0,002***^^	0,081 $\pm$ 0,003

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – уровень статистической значимости различий для всех групп больных по сравнению с контролем; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ для 1 группы по сравнению со 2 группой; ^ – $p < 0,01$, ^^ – $p < 0,001$ для 2 группы по сравнению с 3 группой.

Рассмотрение медиаторных нарушений у пациентов 1-3 групп с использованием индекса ИЛ-4/ИФН- γ , отражающего нарушение баланса в системе цитокинов, регулирующих функциональную активность Th2- и Th1-лимфоцитов, выявило статистически значимые нарастающие снижения индекса сывороточных концентраций ИЛ-4/ИФН- γ во 2 группе больных по сравнению с соответствующими значениями у пациентов контрольной и 1 групп. У больных 3 группы, напротив, индекс ИЛ-4/ИФН- γ имел тенденцию к повышению. В последней ситуации отмечаемый не чётко выраженный подъём по сравнению с нормой уровня ИЛ-2, являющегося антагонистом ИФН- γ , можно рассматривать в качестве компенсаторной реакции в ответ на увеличение ИФН- γ . Отсюда представленные данные дают возможность утверждать, что диагностируемые развивающиеся изменения тиреоидного статуса у больных неконтролируемым течением БА, связанные в основном снижением функциональной активности щитовидной железы, ассоциируются с дисбалансом продукции цитокинов Th1- и Th2-лимфоцитами, сопровождающимся поляризацией иммунного ответа по Th1-типу.

Изучение выраженности сопряжённости секреции цитокинов с уровнем продукции ТТГ и тиреоидных гормонов показало, что повышенные уровни ТТГ крови у больных БА 1 и 2 групп коррелируют с выбро-

сом провоспалительных цитокинов ИФН- γ ($r=0,73$; $p < 0,01$) и ИЛ-2 ($r=0,76$; $p < 0,01$), как и снижение концентрации Т4 в сыворотке крови зависит от роста ИФН- γ ($r=-0,68$; $p < 0,05$) и ИЛ-2 ($r=-0,62$; $p < 0,05$). При этом чётко определяется выраженная положительная зависимость между содержанием ИФН- γ и ИЛ-2 в сыворотке крови ($r=0,82$; $p < 0,001$).

Механизм установленного нами доминирования Th1-типа иммунного ответа в регуляторных влияниях на гипоталамо-тиреоидную систему у исследованных пациентов 1 и 2 групп, по-видимому, обусловлен изменениями функционального состояния взаимодействующих медиаторов нейроэндокринной системы, обладающих широким спектром иммунокорректирующих эффектов иммуносупрессивной или иммуностимулирующей направленности. Подобными, как известно, являются гормоны надпочечников: глюкокортикоиды, контролирующие пролиферацию и секреторную активность практически всех иммунокомпетентных клеток [14], и гормон сетчатого вещества коры надпочечников – ДГЭА, также регулирующий функции Т- и В-лимфоцитов, цитотоксичность натуральных киллерных клеток, созревание и дифференцировку дендритных клеток [11].

Установленное нами преобладание провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИФН- γ) над иммунорегуляторными (иммуносупрессивный ИЛ-4) у пациентов с

ТН I и II степени свидетельствует о смещении соотношения между глюкокортикоидами и ДГЭА-С в пользу последнего (табл. 2).

Как известно, многочисленные данные литературы неоспоримо доказывают стимулирующее влияние ДГЭА на продукцию цитокинпродуцирующими Т-клетками ИФН- γ и ИЛ-2 и поляризацию иммунного ответа по Th1-типу [10], между тем как эффекты глюкокортикоидов рассматривают в контексте мощных иммунодепрессантов, повышающих синтез противовоспалительных (иммуносупрессивных) цитокинов и способных к переключению иммунных реакций с Th1 на Th2-тип [12]. Осуществление подобного перехода в иммунном ответе приемлемо в 3 группе пациентов, характеризующейся наибольшей концентрацией сывороточного кортизола и индексом соотношения кортизола к ДГЭА-С, не отличающимся от контроля (табл. 2). Вполне допустимо, что у больных БА с отсутствием проявлений ТН имеют место превалирующие эффекты глюкокортикоидов, реализуемые через увеличение концентрации ИЛ-4 на фоне ингибирования синтеза ИЛ-2 и ИФН- γ и клеточно-опосредованных иммунных реакций. Наименьшие значения индекса кортизол/ДГЭА-С имеют место во 2 группе больных БА с ТН II степени по сравнению с пациентами 1 группы (ТН I степени). У последних значение индекса более высокое, однако, не достигающее уровня нормальных величин и больных 3 группы. Отсюда диагностируемое у больных БА с ТН I-II степени соотношение между глюкокортикоидами и ДГЭА-С в пользу последнего приводит к преобладанию продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-2 и ИФН- γ) над иммунорегуляторными (иммуносупрессивный ИЛ-4). Подобная ситуация, в полной мере соответствующая стрессовой и идентифицируемая как ситуация хронического стресса, пролонгируемого основным заболеванием и развивающейся ТН со стресс-индуцируемыми высокими уровнями адренокортикальных гормонов, основывается на известных антагонистических отношениях кортизола и ДГЭА-С [13]. Участие последнего в регуляции стероидогенеза корой надпочечников проявляется путём непосредственного подавления высвобождения кортикостерона из кортикоцитов [8], а также через нейромедиаторные регуляторные механизмы центральной нервной системы, с участием норадренергической и дофаминергической систем, влияющих на активность гипоталамико-адренокортикальной оси и продукцию АКТГ [9].

Довольно интересен установленный нами факт, свидетельствующий о непосредственной связи ТН у исследованных больных БА с клинической формой заболевания и лежащим в её основе фенотипом, в патогенетических механизмах которого ведущая роль принадлежит атопии, неаллергическим факторам сенсибилизации либо их комбинации, поддерживающим и активирующим воспалительный процесс в дыхательных путях [4]. Отсюда, вероятно, нарастающее хроническое воспаление в фазе неконтролируемого течения БА, выражающееся ростом провоспалительных цитокинов ИЛ-2 и ИФН- γ у пациентов 1-2 групп, обладаю-

щих характеристиками превалирования инфекционно-зависимого клинко-патогенетического варианта БА [7], служит не только пусковым моментом формирования бронхиальной гиперреактивности [2], но и способствует развитию ТН. При этом в наибольшей степени нарушения функционирования в системе гипоталамико-гипофизарно-щитовидной железы имеют место у исследованных больных БА 2 группы с наиболее высоким уровнем частоты встречаемости смешанной астмы. Между тем как атопическая форма болезни, преимущественно диагностируемая в 3 группе пациентов с типичным Th2-типом цитокинового профиля, по всей очевидности, не является столь фатальной для тиреоидного гомеостаза. Подобного рода суждение позволяет прийти к заключению о возможном избирательном снижении активности щитовидной железы при поляризации иммунного ответа у больных с неконтролируемым течением БА, а именно в условиях высоких концентрации в крови провоспалительных цитокинов.

Выводы

1. У больных с неконтролируемым течением БА имеет место поляризация иммунного ответа по Th1- или Th2-типу и развитие функциональных изменений щитовидной железы, коррелирующее с доминированием продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-2 и ИФН- γ .
2. Механизм развития ТН при БА ассоциируется с преимущественным влиянием провоспалительных цитокинов на функционирование периферического звена гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной оси – непосредственно щитовидной железы.
3. Регуляция функциональной перестройки активности щитовидной железы у больных БА в значительной мере определяется традиционными стресс-гормонами – стероидами коры надпочечников: кортизолом (при преобладании критериев атопической астмы) и ДГЭА-С (при смешанной форме заболевания).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бэрнс П., Годфри С. Бронхиальная астма: пер. с англ. / под ред. А.И.Синопальникова. М.: БИНОМ-Пресс, 2003. 128 с.
2. Система цитокинов и болезни органов дыхания / под ред. Б.И.Гельцера, Е.В.Просековой. Владивосток: Дальнаука, 2005. 256 с.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: Фолиант, 2008. 552 с.
4. Ландышев Ю.С. Бронхиальная астма (нейроэндокринная система, иммунитет, клиника, диагностика, лечение). Благовещенск: АГМА, 2006. 169 с.
5. Результативность вариабельности уровней тиреоидного гормона в крови в оценке изменённой реактивности бронхов у больных бронхиальной астмой / Т.А.Мальцева [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.46. С.19–24.
6. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 203 с.

7. Федосеев Г.Б., Вишняков Н.И. Основные трудные и нерешённые вопросы клиники и лечения бронхиальной астмы // ТОП-медицина. 1998. Вып.4. С.16–17.

8. Chang L.L., Wun W.S., Wang P.S. Mechanisms of inhibition of dehydroepiandrosterone upon corticosterone release from rat zona fasciculata-reticularis cells // J. Cell. Biochem. 2008. Vol.104, №2. P.359–368.

9. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions / W.Chen [et al.] // Allergy. 2008. Vol.63, №11. P.1418–1427.

10. Dehydroepiandrosterone in therapy of allergic diseases / A.E.Kasperska-Zajac [et al.] // Recent. Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov. 2009. Vol.3, №3. P.211–213.

11. Liou C.J., Huang W.C. Dehydroepiandrosterone suppresses eosinophil infiltration and airway hyperresponsiveness via modulation of chemokines and Th2 cytokines in ovalbumin-sensitized mice // J. Clin. Immunol. 2011. Vol.31, №4. P.656–665.

12. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions / B.S.McEwen [et al.] // Brain Res. Brain Res. Rev. 1997. Vol.23, №1-2. P.79–133.

13. Powell M.J., Sonnenfeld D.G. The effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on in vitro spleen cell proliferation and cytokine production // J. Interferon Cytokine Res. 2006. Vol.26, №1. P.34–39.

14. Webster Marketon J.I., Glaser R. Stress hormones and immune function // Cell. Immunol. 2008. Vol.252, №1-2. P.16–26.

REFERENCES

1. Barnes P., Godfrey S. *Bronkhial'naya astma* [Bronchial asthma]. Moscow: BINOM-Press; 2003.

2. Gel'tser B.I., Prosekova E.V., editors. *Sistema tsitokinov i bolezni organov dykhaniya* [The system of cytokines and respiratory diseases]. Vladivostok: Dal'nauka; 2005.

3. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. *Tsitokiny* [Cytokines]. St. Petersburg: Foliant; 2008.

4. Landyshev Yu.S. *Bronkhial'naya astma (neyroendokrinnaya sistema, immunitet, klinika, diagnostika, lechenie)* [Bronchial asthma (neuroendocrine system, immunity,

clinical picture of the disease, diagnostics, treatment)]. Blagoveshchensk: AGMA; 2006.

5. Mal'tseva T.A., Kolosov V.P., Pirogov A.B., Zhou X.D., Li Q., Perelman J.M. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2012; 46:19–24.

6. Prihodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. *Giperreaktivnost' dykhatel'nyy putey* [Airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2011.

7. Fedoseev G.B., Vishnyakov N.I. *TOP-meditina* 1998; 4:16–17.

8. Chang L.L., Wun W.S., Wang P.S. Mechanisms of inhibition of dehydroepiandrosterone upon corticosterone release from rat zona fasciculata-reticularis cells. *J. Cell. Biochem.* 2008; 104(2):359–368.

9. Chen W., Mempel M., Schober W., Behrendt H., Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy* 2008; 63(11):1418–1427.

10. Kasperska-Zajac A.E., Brzoza Z.K., Koczy-Baron E., Jagodzinska J. Dehydroepiandrosterone in therapy of allergic diseases. *Recent. Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2009; 3(3):211–213.

11. Liou C.J., Huang W.C. Dehydroepiandrosterone suppresses eosinophil infiltration and airway hyperresponsiveness via modulation of chemokines and Th2 cytokines in ovalbumin-sensitized mice. *J. Clin. Immunol.* 2011; 31(4):656–665.

12. McEwen B.S., Biron C.A., Brunson K.W., Bulloch K., Chambers W.H., Dhabhar F.S., Goldfarb R.H., Kitson R.P., Miller A.H., Spencer R.L., Weiss J.M. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1997; 23(1-2):79–133.

13. Powell M.J., Sonnenfeld D.G. The effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on in vitro spleen cell proliferation and cytokine production. *J. Interferon Cytokine Res.* 2006; 26(1):34–39.

14. Webster Marketon J.I., Glaser R. Stress hormones and immune function. *Cell. Immunol.* 2008; 252(1-2):16–26.

Поступила 29.03.2013

Контактная информация

Татьяна Анатольевна Мальцева,

аспирант лаборатории профилактики НЗЛ,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@ramn.ru

Correspondence should be addressed to

Tat'yana A. Mal'tseva,

MD, Postgraduate student of Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dncfpd@ramn.ru