© Коллектив авторов, 2021

Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М.

Взаимосвязь ИФН- γ , ИЛ-4, гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-адренокортикальной систем при холодовой гиперреактивности дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, Российская Федерация

Резюме

Введение. Механизм развития тиреоидной недостаточности при бронхиальной астме (БА) ассоциируется с влиянием Th1-цитокинов на периферический отдел гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси.

Цель исследования – оценить профиль цитокинов интерферона- γ (ИФН- γ) и интерлейкина (ИЛ)-4, активность гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-адренокортикальной систем после воздействия холодового триггера на дыхательные пути пациентов с БА.

Материал и методы. Обследованы 57 пациентов, имеющих БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (1-я группа), и 79 пациентов без гиперреактивности (2-я группа). Контроль БА оценивали с помощью опросника Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002). Исследовали функцию внешнего дыхания, реакцию бронхов на 3-минутную изокапническую гипервентиляцию холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ). В конденсате выдыхаемого воздуха определяли содержание ИФН- γ и ИЛ-4 до и после ИГХВ; в сыворотке крови – тиреотропный (ТТГ) и адренокортикотропный (АКТГ) гормоны, фракции тиреоидных гормонов, кортизол; в лейкоцитах – циклический аденозинмонофосфат (цАМФ).

Результаты. После пробы ИГХВ у лиц 1-й группы регистрировалось достоверное повышение концентрации в сыворотке крови только свТ₃, во 2-й группе – ТТГ, свТ₃, Т₃ и свТ₄. У пациентов 1-й группы констатируются более низкие базовые концентрации кортизола и цАМФ, чем у пациентов 2-й группы, а холодовая бронхопровокация способствовала активному снижению содержания кортизола в сыворотке крови и цАМФ в лейкоцитах, в отличие от пациентов, не реагировавших на стимул. При исследовании в конденсате выдыхаемого воздуха содержания ИЛ-4 как до, так и после ИГХВ значимых межгрупповых различий не найдено. У пациентов 1-й группы в ответ на ИГХВ были зарегистрированы более низкие значения ИФН- γ , чем у пациентов 2-й группы: 12,9 [3,05; 24,85] и 34,5 [29,1; 51,8] пг/мл соответственно ($p = 0,001$). Найдены тесные корреляционные взаимосвязи между падением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) после ИГХВ, ИФН- γ , ИЛ-4, ТТГ, фракциями тиреоидных гормонов, кортизолом, цАМФ.

Заключение. Цитокины ИФН- γ и ИЛ-4 принимают участие в системе гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-адренокортикальной регуляции холодовой реактивности дыхательных путей у пациентов с БА. Тиреоидная недостаточность способствует дезадаптации дыхательной системы к холодовым воздействиям и является фактором, влияющим на дисбаланс в системе цитокинов. Холодовая гиперреактивность дыхательных путей ассоциируется с низкими базовыми уровнями кортизола и лейкоцитарного цАМФ.

Ключевые слова: бронхиальная астма; холодовая гиперреактивность дыхательных путей; цитокины; тиреоидные гормоны; ТТГ; кортизол; АКТГ; цАМФ

Статья получена 11.08.2021. Принята в печать 27.09.2021.

Для цитирования: Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Взаимосвязь ИФН- γ , ИЛ-4, гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-адренокортикальной систем при холодовой гиперреактивности дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой. Иммунология. 2021; 42 (5): 480–489. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-480-489>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Перельман Юлий Михайлович –
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель лаборатории
функциональных методов
исследования дыхательной системы
ФГБНУ ДНЦ ФПД,
Минобрнауки России,
Благовещенск,
Российская Федерация
E-mail: jperelman@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>

Pirogov A.B., Prihodko A.G., Perelman J.M.

Interrelationship of IFN- γ , IL-4, pituitary-thyroid and pituitary-adrenocortical systems in cold airway hyperresponsiveness in patients with asthma

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Ministry of Science and High Education of the Russian Federation, 675000, Blagoveshchensk, Russian Federation

Abstract

Introduction. The mechanism of development of thyroid insufficiency in asthma is associated with the influence of Th1 cytokines on the peripheral part of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis.

Aim of the study – to assess the profile of cytokines IFN- γ and IL-4, the activity of the pituitary-thyroid and pituitary-adrenocortical systems after exposure to the cold trigger on the respiratory tract of asthma patients.

Material and methods. 57 asthma patients with cold airway hyperresponsiveness (1st group) and 79 patients without hyperresponsiveness (2nd group) were examined. Asthma control was assessed using the Asthma Control Test questionnaire (ACT, Quality Metric Inc., 2002). We studied the lung function, the airway reaction to 3-minute isocapnic hyperventilation with cold (-20 °C) air (IHCA). In the exhaled breath condensate, the content of IFN- γ and IL-4 was determined before and after IHCA; in blood serum – thyroid stimulating (TSH) and adrenocorticotrophic (ACTH) hormones, thyroid hormone fractions, cortisol; in leukocytes – cyclic adenosine monophosphate (cAMP).

Results. After the IHCA, in the persons of 1st group, a significant increase in the concentration in the blood serum of only free T₃ was recorded, in 2nd group – TSH, free T₃, T₃, and free T₄. Patients of 1st group had lower baseline concentrations of cortisol and cAMP than patients of 2nd group, and cold air bronchoprovocation promoted an active decrease in the content of cortisol in blood serum and cAMP in leukocytes, in contrast to patients who did not respond to the stimulus. When examining the IL-4 content in the exhaled air condensate, both before and after IHCA, no significant intergroup differences were found. In patients of 1st group, in response to IHCA, lower IFN- γ values were recorded than in patients of 2nd group: 12.9 [3.05; 24.85] and 34.5 [29.1; 51.8] pg/mL, respectively, ($p = 0.001$). Close correlations were found between the fall in FEV1 after IHCA, IFN- γ , IL-4, TSH, thyroid hormone fractions, cortisol, cAMP.

Conclusion. The cytokines IFN- γ and IL-4 are involved in the pituitary-thyroid and pituitary-adrenocortical regulation of the cold airway responsiveness in asthma patients. Thyroid insufficiency contributes to the disadaptation of the respiratory system to effects of cold air and is a factor influencing the imbalance in the cytokine system. Cold airway hyperresponsiveness is associated with low baseline levels of cortisol and leukocyte cAMP.

Keywords: asthma; cold airway hyperresponsiveness; cytokines; thyroid hormones; TSH; cortisol; ACTH; cAMP

Received 11.08.2021. Accepted 27.09.2021.

For citation: Pirogov A.B., Prihodko A.G., Perelman J.M. Interrelationship of IFN- γ , IL-4, pituitary-thyroid and pituitary-adrenocortical systems in cold airway hyperresponsiveness in patients with asthma. *Immunologiya*. 2021; 42 (5): 480–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-480-489> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For correspondence

Juliy M. Perelman – MD, PhD,
Corresponding member of RAS,
Head of the Laboratory of Functional
Research of Respiratory System,
FESC PPR, MSHE of Russia,
Blagoveshchensk, Russian Federation
E-mail: jperelman@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>

Введение

Адаптационное взаимодействие гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-надпочечниковой систем у пациентов с бронхиальной астмой (БА) [1] с полным основанием может быть дополнено механизмами иммунной защиты, участвующими в поддержании гомеостаза молекулярных и клеточных компонентов при стрессе,

сопровождающемся аллостатической нагрузкой, т. е. износом функциональных ресурсов организма, вызванным хроническим заболеванием [2, 3].

Длительная гиперактивация иммунной системы связана с развитием нейроэндокринно обусловленных дезадаптивных метаболических нарушений. Так, хроническое воспаление у пациентов с аутоиммунными

заболеваниями рассматривается в коррелятивной связи с измененной функцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, приводящей к глюкокортикостероидной активации иммуногенеза [3]. Среди аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, нередко выступающих у пациентов с БА фоновой или основной сочетанной патологией и представляющих собой такие же иммуноопосредованные деструктивно-пролиферативные и/или воспалительные процессы, как и сама астма, доминирует аутоиммунный тиреоидит (АИТ), способствующий нарушению мукоцилиарного клиренса и проходимости бронхов, альвеолярной гиповентиляции, гипоксии и гиперкапнии [4, 5].

В основе цитотоксических эффектов, приводящих к деструкции фолликулов, продуктивному воспалению и гистиолимфоцитарной инфильтрации ткани щитовидной железы при АИТ, лежит дисфункция иммунорегуляторных механизмов, связанная с функциональными дефектами ингибирующих иммунные ответы и поддерживающих периферическую ауотолерантность $CD4^+CD25^+$ -Т-клеток (Treg) [6, 7]. Гиперсинтез провоспалительных цитокинов индуцируется за счет стимуляции $CD4^+$ -Th1-клеток, активно продуцирующих фактор некроза опухолей α (ФНО α) и, особенно, интерферон- γ (ИФН- γ) [4, 8–10]. Тяжесть АИТ связана с функциональным полиморфизмом +874A/T гена *IFNG*, высокая продукция антител к рецептору тиротропина – с генотипом *TNFA* -857/T, что коррелирует с усиленной генерацией TNF α . Функциональный полиморфизм -1031T/C гена *TNFA* в условиях активации ФНО α принимает непосредственное участие в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [11]. В стадии декомпенсации у пациентов с АИТ регистрируются не только повышенные концентрации ФНО α , но и чрезвычайно высокие концентрации ИФН- γ , показатели которых превышают показатели контроля более чем в 8 раз, не снижаясь при лечении [10].

Известно, что дисфункция щитовидной железы у пациентов с неконтролируемой БА неаллергической (смешанной) формы коррелирует с активацией продукции ИЛ-2 и ИФН- γ , преобладающей в 2,5–4 раза над синтезом ИЛ-4, а механизм развития тиреоидной недостаточности при БА ассоциируется с влиянием Th1-цитокинов на периферический отдел гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси – щитовидную железу [12].

По утверждению ряда авторов, в периоды обострения и ремиссии заболевания пациенты с БА по сравнению со здоровыми лицами характеризуются повышением концентрации в крови как ИФН- γ , так и, преимущественно, ИЛ-4, координирующих, соответственно, клеточный (Th1) и гуморальный (Th2) иммунный ответ. Период обострения отличается уменьшением абсолютного и относительного количества естественных регуляторных $CD4^+CD25^{high}$ -Treg (Treg) и увеличением количества активированных $CD25^+$ -Treg, экспрессирующих β -цепь рецептора ИЛ-2, что сопровождается снижением концентрации ИФН- γ и повышением уровня ИЛ-4 [13]. В период ремиссии по сравнению с периодом обо-

стрения абсолютное и относительное количество $CD4^+CD25^{high}$ -Treg увеличивается более чем в 3 раза, концентрация ИФН- γ повышается, а уровень ИЛ-4 снижается [13].

Данные о цикличности синергических и антагонистических взаимоотношений Th2- и Th1-цитокинов подтверждают концепцию динамического равновесия разнонаправленных компонентов иммунопатогенеза, оперативно интегрированных в адаптивном иммунном ответе. Для расширения представлений о возможностях иммунной системы в достижении долговременной адаптации к хроническому стрессу, обусловленному астмой, а также дальнейшего понимания механизмов краткосрочной адаптации дыхательных путей пациентов с астмой к воздействию бронхопровокационных агентов было принято настоящее исследование.

Цель исследования – оценить профиль цитокинов ИФН- γ и ИЛ-4, активность гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-адренокортикальной систем после воздействия холодового триггера на дыхательные пути пациентов с БА.

Материал и методы

Пациенты. В наблюдательном исследовании приняли участие 136 пациентов с БА неаллергического фенотипа, легкой и среднетяжелой формы (критерии GINA, 2020) [14], обоего пола, в возрасте 37,0 [27,0; 47,0] лет.

Критерии включения: документально подтвержденный клинический диагноз персистирующей БА с систематической базисной терапией ингаляционными глюкокортикоستيоидами (ИГКС; в дозе < 1000 мкг в пересчете на беклометазон) в предшествующие 6 мес; величина объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) > 70 % от должного значения; отсутствие заболеваний щитовидной железы, документально подтвержденных профильным специалистом; письменное информированное согласие пациента.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (протокол № 121 от 25.10.17).

Методы исследования. Дизайном предусматривалось тестирование пациентов в 2-дневном режиме. В 1-й день проводили оценку клинических симптомов астмы с определением контроля над заболеванием при помощи опросника Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002); исследовали функцию внешнего дыхания методом спирометрии на аппарате Easy on

РС (NDD Medizintechnik AG, Швейцария) с анализом кривой «поток – объем форсированного выдоха» и регистрацией показателей (ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ, МОС₅₀, СОС₂₅₋₇₅) исходно и через 15 мин после введения аэрозоля для ингаляций β₂-агониста короткого действия (сальбутамол, 400 мкг).

Во 2-й день исследования осуществляли забор крови из кубитальной вены, проводили сбор конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) перед и после проведения 3-минутной бронхопровокационной пробы изокапнической гипервентиляции холодным (-20 °С) воздухом (ИГХВ) [15].

Для всех пациентов процедура забора биологического материала была стандартизована по времени и последовательности выполнения. Спирометрический контроль осуществлялся перед началом провокации холодным воздухом, на 1-й и на 5-й минутах восстановительного периода [15]. Диагноз холодовой гиперреактивности дыхательных путей выставляли при условии падения ОФВ₁ более чем на 10 % после ИГХВ (ΔОФВ_{1ИГХВ}). Медикаментозная терапия проводилась пациентам по окончании забора образцов биологического материала.

При исследовании гормонального статуса первый забор крови выполняли в утренние часы (9:00), натошак, повторный – через 60 мин от начала проведения пробы ИГХВ. Полученные после центрифугирования образцы сыворотки крови немедленно замораживали и хранили при температуре -20 °С не более 2 нед. Оценку активности гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-адренокортикальной систем проводили по содержанию гормонов в периферической венозной крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА, «сэндвич»-метод) с использованием наборов специфических реагентов фирмы ЗАО «Алкор Био» (Россия). В сыворотке крови определяли содержание тиреотропного гормона (ТТГ, мЕд/л), общего тироксина (Т₄, нмоль/л), свободного тироксина (свТ₄, пмоль/л), общего трийодтиронина (Т₃, нмоль/л), свободного трийодтиронина (свТ₃, пмоль/л), тиреоглобулина (ТГ, нг/мл), адренокортикотропного гормона (АКТГ, пг/мл), кортизола (нмоль/л).

Радиоиммунологическим методом с использованием наборов специфических реагентов фирмы Amersham (Великобритания) в лейкоцитах крови определяли концентрацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ, пмоль/10⁶ лейкоцитов).

Сбор образцов КВВ осуществляли с помощью аппарата ECoScreen Turbo (VIASUS Healthcare GmbH, Германия) непосредственно перед исследованием и по завершению проведения пробы ИГХВ. Перед присоединением к аппарату пациент двукратно ополаскивал ротовую полость дистиллированной водой, после чего при спокойном дыхании в течение 20 мин осуществлялся сбор КВВ, носовое дыхание исключалось путем наложения носового зажима.

После окончания сбора КВВ колбу с биологическим материалом извлекали из аппарата, закрывали крышкой. После оттаивания жидкий конденсат изымали при помощи стерильного одноразового шприца, немедленно помещали в морозильную камеру при температуре -70 °С, где хранили до проведения биохимических исследований не более 2 нед. Концентрацию ИЛ-4 и ИФН-γ (пг/мл) определяли методом твердофазного ИФА на полуавтоматическом ИФА-анализаторе Multiskan Fc (Termo Fisher Scientific, Финляндия) с использованием коммерческого набора Bender Med Systems (Австрия), основным реагентом которого являются моноклональные антитела к интерлейкинам, сорбированные на поверхности лунок разборного полистиролового планшета.

Статистический анализ проводили с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [16] на основе стандартных методов вариационной статистики. Оценку соответствия признака закону нормального распределения проводили при помощи критериев Колмогорова–Смирнова, Пирсона–Мизеса. При нормальном типе распределения использовали непарный и парный критерий *t* (Стьюдента), при распределении данных, отличном от нормального, применяли критерий Колмогорова–Смирнова и парный критерий Вилкоксона. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (Пирсона) для четырехпольной таблицы. С целью определения степени связи между 2 случайными величинами использовали классический корреляционный анализ по Пирсону и непараметрический по Спирмену. Для всех величин принимали во внимание уровни значимости (p) < 0,05.

Таблица 1. Вентиляционная функция легких и уровень контроля над бронхиальной астмой ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Возраст, годы	35,6 ± 1,6	37,1 ± 1,2	> 0,05
Пол (м/ж), %	44/56	41/59	> 0,05
АСТ, баллы	17 (14; 20)	17 (12; 19)	> 0,05
ОФВ ₁ , % долж.	89,8 ± 2,2	98,7 ± 1,9	0,002
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	70,3 ± 1,2	74,4 ± 0,89	0,006
МОС ₅₀ , % долж.	57,7 ± 2,34	74,6 ± 2,82	0,00012
ΔОФВ _{16л} , %	12,6 ± 1,8	9,0 ± 1,0	> 0,05
ΔОФВ _{1ИГХВ} , %	-17,4 ± 1,2	-4,5 ± 0,37	< 0,0001

Примечание. Здесь и далее: АСТ – Asthma Control Test; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю сек; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; *p* – значимость различий показателя между 1-й и 2-й группами.

Таблица 2. Динамика показателей тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3), свободных T_4 , T_3 , тиреоглобулина (ТГ) в сыворотке крови после изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ) ($M \pm m$), (Me [Q1; Q3])

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
ТТГ, мЕд/л	$\frac{3,20 \pm 0,16}{3,29 \pm 0,17; p_I > 0,05}$	$\frac{2,26 \pm 0,14}{2,57 \pm 0,16; p_I = 0,0008}$	$\frac{0,00014}{0,004}$
T_4 , нмоль/л	$\frac{118,10 [107,55; 129,10]}{118,50 [108,65; 128,70]; p_I > 0,05}$	$\frac{108,30 [91,30; 132,30]}{124,65 [80,95; 140,45]; p_I > 0,05}$	$\frac{0,041}{> 0,05}$
T_3 , нмоль/л	$\frac{1,50 \pm 0,05}{1,58 \pm 0,06; p_I > 0,05}$	$\frac{1,72 \pm 0,05}{1,90 \pm 0,08; p_I = 0,004}$	$\frac{0,0011}{0,0014}$
св T_4 , пмоль/л	$\frac{12,80 [10,66; 17,27]}{12,98 [10,15; 23,43]; p_I > 0,05}$	$\frac{14,80 [12,17; 17,75]}{16,95 [11,60; 19,49]; p_I = 0,01}$	$\frac{0,05}{0,015}$
св T_3 , пмоль/л	$\frac{3,33 [2,71; 3,74]}{3,90 [3,10; 4,13]; p_I = 0,0003}$	$\frac{4,00 [3,49; 4,24]}{4,66 [4,06; 5,06]; p_I < 0,00001}$	$\frac{0,0009}{0,0015}$
ТГ, нг/мл	$\frac{24,7 \pm 1,8}{22,1 \pm 2,44; p_I > 0,05}$	$\frac{22,1 \pm 2,2}{23,0 \pm 1,53; p_I > 0,05}$	$\frac{> 0,05}{> 0,05}$

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: в числителе представлены исходные показатели, в знаменателе – после ИГХВ; p_I – значимость различий показателя между числителем и знаменателем (парный тест).

Результаты

По ответу на бронхопровокационную пробу ИГХВ пациенты были распределены на 2 группы. В 1-ю группу включены 57 пациентов с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей, во 2-ю группу – 79 пациентов с отсутствием реакции бронхов на холодovou стимул (табл. 1). Группы были сопоставимы по степени тяжести и фенотипу заболевания, а также по антропометрическим данным. В обеих группах преобладали пациенты с легкой формой заболевания (67 и 70 %; $\chi^2 = 0,031$; $p < 0,05$). Средние значения АСТ соответствовали неконтролируемому течению болезни (см. табл. 1). У пациентов с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей базовые параметры вентиляционной функции легких, включая проходимость дистальных бронхов, были статистически значимо ниже, чем у пациентов с отсутствием реакции на холодovou бронхопровокацию (см. табл. 1).

Поведение параметров, характеризующих активность гипоталамико-тиреоидной системы, в ответ на действие ингаляционного холодного стимула у пациентов 1-й группы было более инертным, по отношению ко 2-й группе. В 1-й группе базовые значения показателей ТТГ и T_4 в крови были существенно выше, а св T_4 ,

T_3 и св T_3 ниже, чем во 2-й группе (табл. 2). Похожая картина наблюдалась и после пробы ИГХВ. Если у лиц 1-й группы после пробы регистрировалось достоверное повышение концентрации в сыворотке крови одного показателя – св T_3 (см. табл. 2), то во 2-й группе воздействие холодного воздуха приводило к статистически значимому увеличению содержания не только св T_3 , но и ТТГ, T_3 и св T_4 (см. табл. 2). По общей группе прослеживалась четкая связь между высоким исходным уровнем ТТГ и более выраженной реакцией бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИГХВ}}$) на ИГХВ ($R_s = -0,35$; $p < 0,00001$), а также между базовыми концентрациями T_3 и св T_3 и $\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИГХВ}}$ ($r = 0,36$; $p = 0,0002$; $R_s = 0,37$; $p = 0,006$).

При анализе параметров, отражающих функцию гипоталамико-адренокортикальной системы, у пациентов 1-й группы констатированы более низкие базовые концентрации кортизола и цАМФ, чем у пациентов 2-й группы, что способствовало более выраженной реакции бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИГХВ}}$) на ингаляцию холодного воздуха. В обеих группах выявлены корреляционные зависимости $\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИГХВ}}$ от исходных концентраций кортизола и цАМФ: в 1-й группе $R_s = 0,21$ ($p = 0,015$), во 2-й группе $R_s = 0,51$ ($p < 0,00001$). У пациентов 1-й группы холодная бронхопровокация способство-

Таблица 3. Содержание адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, цАМФ в сыворотке крови до и после ИГХВ (Me [Q1; Q3])

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
АКТГ, пг/мл	$\frac{15,90 [13,00; 22,45]}{17,05 [13,85; 20,65]; p_I > 0,05}$	$\frac{19,05 [11,95; 22,90]}{16,85 [13,55; 19,75]; p_I > 0,05}$	$\frac{> 0,05}{> 0,05}$
Кортизол, нмоль/л	$\frac{570 [480; 627]}{495 [392; 904]; p_I = 0,011}$	$\frac{640 [509; 705]}{610,5 [507; 710]; p_I > 0,05}$	$\frac{0,003}{0,0005}$
цАМФ, пмоль/ 10^6 кл	$\frac{59,10 [44,40; 70,30]}{40,40 [30,60; 64,40]; p_I = 0,00001}$	$\frac{83,3 [69,4; 89,6]}{79,50 [64,40; 84,40]; p_I = 0,003}$	$\frac{< 0,0001}{< 0,00001}$

Таблица 4. Содержание цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха до и после ИГХВ ($M \pm m$), (Me [Q1; Q3])

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
ИЛ-4, пг/мл	$\frac{2,80 [1,70; 4,10]}{2,60 [1,60; 4,45]; p_I > 0,05}$	$\frac{3,40 [0,90; 4,80]}{3,30 [1,40; 4,90]; p_I > 0,05}$	$\frac{> 0,05}{> 0,05}$
ИФН- γ , пг/мл	$\frac{20,10 [6,95; 28,65]}{12,90 [3,05; 24,85]; p_I > 0,05}$	$\frac{27,70 [5,50; 32,70]}{34,50 [29,10; 51,80]; p_I = 0,023}$	$\frac{> 0,05}{0,001}$
ИЛ-4/ИФН- γ	$\frac{0,11 [0,07; 0,13]}{0,11 [0,02; 0,57]; p_I > 0,05}$	$\frac{0,09 [0,04; 0,13]}{0,08 [0,02; 0,11]; p_I > 0,05}$	$\frac{> 0,05}{> 0,05}$

вала активному снижению содержания кортизола в сыворотке крови, в отличие от пациентов, не реагировавших на стимул (табл. 3). Также у пациентов 1-й группы после ИГХВ зарегистрировано более значимое уменьшение цАМФ в лейкоцитах по сравнению со 2-й группой (см. табл. 3). Чем менее выраженная реакция бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИГХВ}}$) наблюдалась на провокацию, тем более высокие уровни кортизола и цАМФ были достигнуты у пациентов после ИГХВ ($R_s = 0,35$; $p < 0,00001$; $R_s = 0,49$; $p < 0,00001$). Попутно следует отметить, что у пациентов 1-й группы базовый уровень ТТГ в сыворотке крови имел тесную взаимосвязь с показателями проходимости дыхательных путей ОФВ_1 ($r = -0,39$; $p = 0,003$), МОС_{50} ($r = -0,36$; $p = 0,005$), СОС_{25-75} ($r = -0,41$; $p = 0,006$), а содержание кортизола было связано с уровнем контроля БА (АСТ) ($R_s = 0,33$; $p = 0,021$).

При исследовании в конденсате выдыхаемого воздуха содержания ИЛ-4 как до, так и после ИГХВ значимых межгрупповых различий не найдено. Базовая концентрация ИФН- γ в 1-й и во 2-й группах также не различалась, но у пациентов 1-й группы в ответ на ИГХВ были зарегистрированы более низкие значения ИФН- γ , чем у пациентов 2-й группы (табл. 4). Отмечена корреляционная связь между степенью выраженности реакции бронхов на ИГХВ ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИГХВ}}$) и содержанием ИФН- γ после провокации ($R_s = -0,54$; $p = 0,03$). Кроме того, обращает на себя внимание тесная взаимосвязь между исходным уровнем цитокинов в КВВ, а также их уровнями после холодовой провокации и параметрами гипофизарно-тиреоидной системы и кортизолом в сыворотке крови (табл. 5).

Обсуждение

Низкие концентрации ИФН- γ у пациентов с бронхоконстрикцией в ответ на ИГХВ наиболее вероятно связаны с усиленной утилизацией ИФН- γ в бронхах при реакции на холодовой стимул, что свидетельствует о причастности провоспалительных цитокинов к холодовому бронхоспазму и очевидном сдвиге Th1/Th2-цитокинного баланса в направлении Th1-иммунного ответа на холодовой стресс. Существенная роль Th1-цитоклинов в иммунном ответе пациентов, имеющих БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей, обусловлена неаллергическим фенотипом болезни и смешанным профилем бронхиального воспаления, характеризующимся высокими показателями пероксидазной активности, деструкции и цитолиза нейтрофильных гранулоцитов [17]. Поскольку патофизиологической платформой для БА, как и для любой респираторной патологии, служит оксидативный стресс [18], при развитии астматического воспаления и гиперреактивности бронхов пул нейтрофилов генерирует активные формы кислорода и другие медиаторы клеточного окисления, представляющие собой сигнальные молекулы, регулирующие активность нуклеарного фактора карра В (NF- κ B). Являясь одним из главных транскрипционных факторов, отвечающих за адаптивные реакции клеток, NF- κ B ассоциируется с экспрессией генов Th1-цитоклинов, вызывающих каскад воспалительных реакций, что обуславливает тяжелое клиническое течение БА [19, 20]. Помимо связи с тяжелым течением и частыми обострениями астмы, нейтрофилия дыхательных путей влечет за собой невосприимчивость к глюкокор-

Таблица 5. Корреляционные взаимосвязи между уровнями цитокинов в КВВ, параметрами гипофизарно-тиреоидной системы и уровнем кортизола в крови до и после ИГХВ

Показатель	ТТГ до	ТТГ после	T_4 до	св T_4 до	св T_3 до	Кортизол до
ИЛ-4 до ИГХВ	$R_s = -0,24$; $p = 0,051$	$R_s = -0,38$; $p = 0,005$	$R_s = -0,51$; $p = 0,0002$	$R_s = 0,39$; $p = 0,02$	$R_s = 0,22$; $p > 0,05$	$R_s = 0,13$; $p > 0,05$
ИЛ-4 после ИГХВ	$R_s = -0,17$; $p > 0,05$	$R_s = -0,29$; $p = 0,037$	$R_s = -0,67$; $p < 0,00001$	$R_s = 0,35$; $p = 0,0002$	$R_s = 0,19$; $p > 0,05$	$R_s = 0,08$; $p > 0,05$
ИФН- γ до ИГХВ	$R_s = 0,21$; $p > 0,05$	$R_s = 0,23$; $p > 0,05$	$R_s = -0,10$; $p > 0,05$	$R_s = 0,19$; $p > 0,05$	$R_s = 0,67$; $p = 0,0002$	$R_s = 0,33$; $p = 0,033$
ИФН- γ после ИГХВ	$R_s = 0,16$; $p > 0,05$	$R_s = 0,23$; $p > 0,05$	$R_s = -0,22$; $p > 0,05$	$R_s = -0,01$; $p > 0,05$	$R_s = 0,24$; $p > 0,05$	$R_s = 0,30$; $p = 0,08$

тикостероидам [21], а доминантами в поддержании нейтрофилии и смешанного воспалительного паттерна выступают цитокины не Th2-типа ИЛ-17 и ИФН- γ [22].

ИФН- γ выполняет важные функции клеточной противовирусной защиты в совокупности со стимуляцией процессинга антигенов и экспрессией коstimулирующих молекул на антиген-презентирующих клетках, а также поляризацией иммунного ответа по Th1-типу. Он участвует в дифференцировке незрелых CD4⁺-Th0-клеток в CD4⁺-Th1-клетки воспаления и вызывает супрессию активности Th2-популяции [23]. При связывании ИФН- γ с его рецептором IFN- γ R и запуске внутриклеточной сигнализации с помощью JAK-STAT-системы (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription). Янус-киназы JAK1 и JAK2 активируют латентный цитоплазматический транскрипционный фактор STAT1, который, активируясь, транслируется в ядро, где индуцирует транскрипцию ИФН- γ -активируемых (GAS) генов [23]. Результатом передачи активированным STAT1 сигналов, инициированных ИФН- γ , является генерация клеток Th1-типа [9].

ИЛ-4, в свою очередь, также исполняет роль ингибирующего сигнала для продукции ИФН- γ [6] благодаря активации JAK/STAT-зависимого сигнального пути и превращению под фосфорилирующим действием JAK1- и JAK3-киназ неактивного STAT6-мономер в активный фактор транскрипции pSTAT6-димер [24, 25]. Повышение экспрессии STAT6 и высокий уровень pSTAT6 выявляются в лимфоцитах периферической крови пациентов с аллергической БА, характеризующейся наиболее выраженным влиянием ИЛ-4 на уровень pSTAT6 [25].

Фосфорилирование STAT6 является ключевым процессом для индукции фактора транскрипции Th2-типа GATA-3 [9] из семейства GATA-связывающих белков, опосредующего аллергическое воспаление и такие компоненты астмы, как гиперреактивность и ремоделирование бронхов [20, 26–28]. GATA-связывающие белки, содержащие в своем составе по 2 домена типа «цинковые пальцы» (GATA-типа Cys4), взаимодействуют с GATA-последовательностью ДНК, находящейся в регуляторных областях генов Th2-цитокинов [28]. Индуцируя развитие Th2-фенотипа, GATA-3 не только активирует секрецию Th2-цитокинов, но и ингибирует специфические факторы транскрипции Th1-типа (STAT1, STAT4) [27–29].

Оправданно предположить, что при холодовом повреждении десмоэпителиального барьера бронхов и при гиперреактивности дыхательных путей в ответ на холодовой стресс доминируют активация транскрипционного фактора NF- κ B и формирование Th1-иммунного ответа JAK-STAT-системой, инициированное модулирующими сигналами ИФН- γ , что, по-видимому, сопровождается критическим снижением экспрессии транскрипционного фактора GATA-3 и уменьшением активирующего влияния ИЛ-4 на экспрессию pSTAT6. В результате у пациентов с БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей потенцируются провоспалительные

эффекты ИФН- γ , низкое содержание которого связано с усиленной утилизацией в ходе бронхоспазма. Эффекты Th2-иммунного ответа у таких пациентов редуцируются, на что указывает инерционность динамики уровня ИЛ-4, не участвующего или принимающего минимальное участие в реализации холодового бронхоспазма.

Ввиду того что снижение Th2- и активация Th1-зависимых реакций у пациентов с БА ассоциируется с АИТ [5], нельзя исключить связь холодовой гиперреактивности дыхательных путей с субклинической или латентной формой АИТ, поддерживающим ухудшение функции внешнего дыхания и проходимости бронхов у пациентов с БА. Основанием для такого допущения служат данные о склонности функционирования щитовидной железы по гипотиреоидному типу даже у тех пациентов с БА, которые не имеют выраженной патологии щитовидной железы в анамнезе, что проявляется снижением уровня T₃ при отсутствии повышения, по принципу обратной связи, уровня ТТГ [5].

В настоящем исследовании у пациентов 1-й группы базовые уровни T₃ и свT₃ были значимо ниже, чем у пациентов 2-й группы. В ответ на пробу ИГХВ уровень T₃ не изменялся, уровень свT₃ повышался, но оставался более низким по сравнению с уровнем свT₃ у пациентов 2-й группы, что соответствует представлению об ассоциированности низкого уровня T₃ в крови с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей [30]. У пациентов 1-й группы содержание ТТГ до и после ИГХВ было выше, чем у пациентов 2-й группы, и находилось в диапазоне высоконормальных значений – лабораторного феномена, патогномоничного для субклинического гипотиреоза, при котором нормальному уровню тиреоидных гормонов соответствует умеренное повышение уровня ТТГ [31]. Полученные результаты согласуются с данными, что у 73 % пациентов с неконтролируемой БА в зимний период года происходит изменение функционального состояния щитовидной железы, манифестирующее легкую форму гипотиреоза I–II степени тиреопатии при высоконормальном уровне ТТГ [32]. В данной связи следует отметить рассматриваемую в литературе необходимость контролируемых клинических исследований с участием пациентов (в идеале носителей антител к щитовидной железе) с показателями ТТГ периферической крови от 3,0 до 5,0 мЕд/л [31].

Также ранее нами было показано, что снижение уровней общего и свободного тироксина, свободного трийодтиронина у пациентов с неконтролируемой БА под воздействием холодового стимула, ассоциируемое с реактивностью бронхов и не зависящее от уровня ТТГ, сопряжено с повышенным стресс-индуцируемым уровнем глюкокортикостероидов и сниженным лимитирующим стресс-реактивностью эффектом дигидроэпиандростерона сульфата [30].

В настоящем исследовании у пациентов с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей выявлены более низкие базовые уровни кортизола и лейкоцитарного цАМФ, которые уменьшались в ответ на ИГХВ

с большей интенсивностью, чем у лиц без гиперреактивности. Увеличение уровня АКТГ при реакции дыхательных путей на ИГХВ не регистрировалось, что служило свидетельством изначально высокой секреции кортизола, предшествующей бронхопровокационной пробе, и повышения синтетической активности кортикоцитов при напряжении функции коры надпочечников в ответ на пробу. Концентрация кортизола в крови снижалась вследствие увеличения потребления гормона клетками-мишенями, что сопровождалось усиленным расходом цАМФ, опосредующего внутриклеточные эффекты кортизола по регулированию бронхоконстрикторного ответа на холодовой стимул.

Как предполагается, в отсутствие воспаления базальные уровни сигнальных путей рецепторов глюкокортикоидов, управляемые циркадными ритмами продукции гормонов, сенсибилизируют клетки к повреждающим стимулам за счет усиления экспрессии рецепторов цитокинов и факторов комплемента, позволяющего быстро индуцировать воспалительный ответ на повреждение. Во время воспаления вызванные стрессом высокие концентрации глюкокортикоидов сдерживают иммунный ответ, сокращая его продолжительность путем ограничения распространения сигналов цитокинов [3, 33]. При выходе продукции цитокинов и других агентов иммунной системы из-под ингибирующего контроля стероидных гормонов эти медиаторы прямо или косвенно становятся ответственными за гиперкатаболизм, функциональную недостаточность органов и индукцию апоптоза [3].

Можно прийти к заключению, что гипофизарно-адренокортикальная система пациентов с БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей в условиях холодового стресса в большей степени регулирует Th2-иммунный ответ, оказывая супрессивное воздействие на аллергический фенотип воспаления и динамику уровня ИЛ-4. Гипофизарно-тиреоидная система у таких пациентов выступает своеобразным катализатором ингибирования Th2-цитокинов за счет гипотиреоидного типа функционирования щитовидной железы, сопровождающегося значимым ухудшением функции внешнего дыхания на фоне высоконормального уровня ТТГ, сдвига цитокинового спектра в Th1-профиль и преобладающего участия ИФН- γ в реализации холодового бронхоспазма. Помимо минимальной тиреоидной недостаточности, стимулирую-

ющей дезадаптацию дыхательной системы к холодовым воздействиям, вероятным фактором, влияющим на дисбаланс в системе цитокинов, контролирующей развитие и поддержание холодовой гиперреактивности дыхательных путей, может рассматриваться нейтрофильный пул смешанного паттерна бронхиального воспаления, связанный с генерацией провоспалительных оксидантов и активацией экспрессии Th1-цитокинов.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Сформированные для сравнения группы могли отличаться не только наличием холодовой гиперреактивности дыхательных путей, но и различной индивидуальной реакцией пациентов на другие стимулы (например, осмотический), способной оказать влияние на исследуемые параметры. Значительный интервал времени до забора образцов крови (60 мин), связанный с необходимостью завершения всех диагностических процедур, может быть сокращен в последующих исследованиях для оценки кратковременных реакций звеньев гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-адренокортикальной осей на острое охлаждение дыхательных путей.

Заключение

Цитокины ИФН- γ и ИЛ-4 принимают участие в системе гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-адренокортикальной регуляции холодовой реактивности дыхательных путей у пациентов с БА. Тиреоидная недостаточность способствует дезадаптации дыхательной системы к холодовым воздействиям и является фактором, влияющим на дисбаланс в системе цитокинов. Холодовая гиперреактивность дыхательных путей ассоциируется с низкими базовыми уровнями кортизола и лейкоцитарного цАМФ.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Пирогов А.Б., Перельман Ю.М.; сбор и обработка материала – Приходько А.Г.; статистическая обработка – Приходько А.Г.; написание текста – Пирогов А.Б., Приходько А.Г.; редактирование – Перельман Ю.М.

Благодарность. Авторы выражают благодарность кандидату медицинских наук Наталье Алексеевне Пироговой за консультации при подготовке рукописи.

■ Литература

1. Ландышев Ю.С. Бронхиальная астма (нейроэндокринная система, иммунитет, клиника, диагностика, лечение). Благовещенск : АГМА, 2006: 169 с.
2. McEwen B.S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol. Rev.* 2007; 87 (3): 873–904. DOI: <http://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
3. Трошина Е.А. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма. *Проблемы эндокринологии.* 2021; 67 (2): 4–9. DOI: <http://doi.org/10.14341/probl12744>
4. Мальцева Т.А. Особенности функционального состояния тиреоидного статуса у больных бронхиальной астмой (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2012; (44): 117–23.
5. Ахмедов В.А., Шевченко А.А. Роль гормональных механизмов в формировании и течении бронхиальной астмы. *Медицинский совет.* 2015; (16): 108–12.
6. Фрейдлин И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функция. *Медицинская иммунология.* 2005; 7 (4): 347–54.
7. Трошина Е.А., Сениюшкина Е.С. Вклад центральных регуляторов иммунного ответа в развитие заболеваний щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии.* 2019; 65 (6): 458–65. DOI: <http://doi.org/10.14341/probl10304>
8. Глазанова Т.В., Бубнова Л.Н., Трунин Е.М., Кузмичев А.С., Павлова И.Е., Розанова О.Е. Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии.* 2004; 50 (3): 29–32.

9. Ganesh B.B., Bhattacharya P., Gopisetty A., Prabhakar B.S. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *J. Interferon Cytokine Res.* 2011; 31 (10): 721–31. DOI: <https://doi.org/10.1089/jir.2011.0049>
10. Маклакова Т.П., Зорина В.Н., Шепель Т.Т., Бойко О.Н., Зорина Р.М., Зорин Н.А. Содержание иммунорегуляторных белков и цитокинов в крови при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии.* 2014; 60 (6): 10–3. DOI: <http://doi.org/10.14341/probl201460610-13>
11. Inoue N., Watanabe M., Nanba T., Wada M., Akamizu T., Iwatani Y. Involvement of functional polymorphisms in the TNFA gene in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases and production of anti-thyrotropin receptor antibody. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 156 (2): 199–204. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03884.x>
12. Мальцева Т.А., Колосов В.П., Пирогов А.Б., Щеглова М.Ю., Ушакова Е.В. Состояние цитокинового статуса и его патогенетическое значение при тиреоидной недостаточности у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2013; (48): 22–7.
13. Антонович Ж.В., Царев В.П., Гончарова Н.В. Естественные регуляторные Т-клетки и цитокины у больных бронхиальной астмой в разные периоды заболевания. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2009; (4): 35–44.
14. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2020 update). URL: www.ginasthma.org
15. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток : Дальнаука, 2011: 204 с
16. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken : LAP LAMBERT, 2014: 140 с.
17. Пирогов А.Б., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Гассан Д.А., Мальцева Т.А. Особенности воспалительных паттернов бронхов и клинико-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. *Пульмонология.* 2016; 26 (6): 701–7. DOI: <http://doi.org/10.18093/086901892016266701707>
18. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания. *Пульмонология.* 2012; 22 (1): 5–10. DOI: <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10>
19. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Заславская М.И. Нуклеарный фактор-кВ и воспаление. *Цитокины и воспаление.* 2007; 6 (2): 3–9.
20. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Деев И.А., Селиванова П.А., Федосенко С.В., Кириллова Н.А. Молекулярные механизмы тяжелой бронхиальной астмы. *Молекулярная медицина.* 2013; (2): 24–32.
21. Ray A., Kolls J.K. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. *Trends Immunol.* 2017; 38 (12): 942–54. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.003>
22. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasts and maintained by defective resolution. *Allergol. Int.* 2019; 68 (2): 143–9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.alit.2018.11.006>
23. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Пао М., Алексеева Л.А., Мейер М., Лобзин Ю.В. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Журнал инфектологии.* 2015; 7 (4): 10–22.
24. Shuai K., Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2003; 3 (11): 900–11. DOI: <http://doi.org/10.1038/nri1226>
25. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нема М.А. Влияние IL-4 на активность транскрипционного фактора STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой. *Медицинская иммунология.* 2009; 11 (2–3): 177–84.
26. Kiwamoto T., Ishii Y., Morishima Y., Yoh K., Maeda A., Ishizaki K., Iizuka T., Hegab A.E., Matsuno Y., Homma S., Nomura A., Sakamoto T., Takahashi S., Sekizawa K. Transcription factors T-bet and GATA-3 regulate development of airway remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (2): 142–51. DOI: <http://doi.org/10.1164/rccm.200601-079OC>
27. Zhu J., Yamane H., Cote-Sierra J., Guo L., Paul W.E. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. *Cell Res.* 2006; 16 (1): 3–10. DOI: <http://doi.org/10.1038/sj.cr.7310002>
28. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нема М.А., Трофимов В.И. Экспрессия транскрипционного фактора GATA-3 в лимфоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой. *Медицинская иммунология.* 2010; 12 (1–2): 21–8.
29. Usui T., Preiss J.C., Kanno Y., Yao Z.J., Bream J.H., O'Shea J.J., Strober W. T-bet regulates Th1 responses through essential effects on GATA-3 function rather than on IFNG gene acetylation and transcription. *J. Exp. Med.* 2006; 203 (3): 755–66. DOI: <http://doi.org/10.1084/jem.20052165>
30. Мальцева Т.А., Колосов В.П., Пирогов А.Б. Влияние стероидных гормонов коры надпочечников на функциональное состояние гипотиреоидно-тиреоидной системы у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2012; (44): 41–5.
31. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконоормальный уровень ТТГ. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2009; 5 (2): 4–16.
32. Мальцева Т.А., Колосов В.П., Пирогов А.Б., Чжоу С.Д., Ли Ц., Перельман Ю.М. Результативность вариабельности уровня тиреотропного гормона в крови в оценке измененной реактивности бронхов у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2012; (46): 19–24.
33. Cain D.W., Cidlowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17 (4): 233–47. DOI: <http://doi.org/10.1038/nri.2017.1>

■ References

1. Landyshev Yu.S. Bronchial asthma (neuroendocrine system, immunity, clinical picture, diagnosis, treatment). *Blagoveshchensk: AGMA.* 2006: 169 p. (in Russian)
2. McEwen B.S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol. Rev.* 2007; 87 (3): 873–904. DOI: <http://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
3. Troshina E.A. The role of cytokines in the processes of adaptive integration of immune and neuroendocrine reactions of the human body. *Problems of endocrinology.* 2021; 67 (2): 4–9. DOI: <http://doi.org/10.14341/probl12744> (in Russian)
4. Mal'tseva T.A. Features of functional state of thyroid status in patients with bronchial asthma (review). *Bulletin of physiology and pathology of respiration.* 2012; (44): 117–23. (in Russian)
5. Akhmedov V.A., Shevchenko A.A. The role of hormonal mechanisms in the formation and course of bronchial asthma. *Medical Council.* 2015; (16): 108–12. (in Russian)
6. Freydlin I.S. Regulatory T-cells: origin and function. *Medical immunology.* 2005; 7 (4): 347–54. (in Russian)
7. Troshina E.A., Senyushkina E.S. The value of central regulators of the immune response in the development of autoimmune thyroid diseases. *Problems of endocrinology.* 2019; 65 (6): 458–65. DOI: <http://doi.org/10.14341/probl10304> (in Russian)
8. Glazanova T.V., Bubnova L.N., Trunin E.M., Kuzmichev A.S., Pavlova I.E. Production of some cytokines in patients with autoimmune thyroid disease. *Problems of endocrinology.* 2004; 50 (3): 29–32. (in Russian)
9. Ganesh B.B., Bhattacharya P., Gopisetty A., Prabhakar B.S. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *J. Interferon Cytokine Res.* 2011; 31 (10): 721–31. DOI: <https://doi.org/10.1089/jir.2011.0049>
10. Maklakova T.P., Zorina V.N., Shepel' T.T., Boyko O.N., Zorina R.M., Zorin N.A. The levels of immunoreactive proteins and cytokines in the blood of the patients presenting with autoimmune thyroid diseases. *Problems of endocrinology.* 2014; 60 (6): 10–3. DOI: <http://doi.org/10.14341/probl201460610-13> (in Russian)
11. Inoue N., Watanabe M., Nanba T., Wada M., Akamizu T., Iwatani Y. Involvement of functional polymorphisms in the TNFA gene in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases and production of anti-thyrotropin receptor antibody. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 156 (2): 199–204. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03884.x>
12. Mal'tseva T.A., Kolosov V.P., Pirogov A.B., Shcheglova M.Yu., Ushakova E.V. The state of cytokine status and its pathogenetic role at thyroidal insufficiency in patients with bronchial asthma. *Bulletin of physiology and pathology of respiration.* 2013; (48): 22–7. (in Russian)

13. Antonovich Zh.V., Tsarev V.P., Goncharova N.V. Naturally occurring T-regulatory cells and cytokines in bronchial asthma patients observed during the different periods of the disease. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2009; (4): 35–44. (in Russian)
14. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2020 update). URL: www.gin-asthma.org
15. Prihod'ko A.G., Perel'man J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. *Vladivostok: Dal'nauka*, 2011: 204 p. (in Russian)
16. Ul'yanychev N.V. Systematic research in medicine. Saarbrücken: LAP LAMBERT; 2014: 140 p. (in Russian)
17. Pirogov A.B., Kolosov V.P., Perel'man Y.M., Prihod'ko A.G., Zinov'ev S.V., Gassan D.A., Mal'tseva T.A. Airway inflammation patterns and clinical and functional features in patients with severe un-controlled asthma and cold-induced airway hyperresponsiveness. *Russian Pul'monologiya*. 2016; 26 (6): 701–7. DOI: <http://doi.org/10.18093/086901892016266701707> (in Russian)
18. Soodaeva S.K. Free radical mechanisms of injury in respiratory disease. *Russian Pul'monologiya*. 2012; 22 (1): 5–10. DOI: <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10> (in Russian)
19. Mayansky A.N., Mayansky N.A., Zaslavskaya M.I. Nuclear factor-kappa B and inflammation. *Cytokines and inflammation*. 2007; 6 (2): 3–9. (in Russian)
20. Kulikov E.S., Ogorodova L.M., Freydin M.B., Deev I.A., Selivanova P.A., Fedosenko S.V., Kirillova N.A. Molecular mechanisms of severe asthma. *Molecular Medicine*. 2013; (2): 24–32. (in Russian)
21. Ray A., Kolls J.K. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. *Trends Immunol*. 2017; 38 (12): 942–54. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.003>
22. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasts and maintained by defective resolution. *Allergol. Int*. 2019; 68 (2): 143–9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.alit.2018.11.006>
23. Lutsky A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Meyrer M., Lobzin Yu.V. Interferon- γ : biological function and application for study of cellular immune response. *Journal of Infectology*. 2015; 7 (4): 10–22. (in Russian)
24. Shuai K., Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat. Rev. Immunol*. 2003; 3 (11): 900–11. DOI: <http://doi.org/10.1038/nri1226>
25. Mineev V.N., Sorokina L.N., Nyoma M.A. Effects of il-4 upon the activity of stat6 transcription factor in peripheral blood lymphocytes in bronchial asthma. *Medical Immunology*. 2009; 11 (2–3): 177–84. (in Russian)
26. Kiwamoto T., Ishii Y., Morishima Y., Yoh K., Maeda A., Ishizaki K., Iizuka T., Hegab A.E., Matsuno Y., Homma S., Nomura A., Sakamoto T., Takahashi S., Sekizawa K. Transcription factors T-bet and GATA-3 regulate development of airway remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 174 (2): 142–51. DOI: <http://doi.org/10.1164/rccm.200601-079OC>
27. Zhu J., Yamane H., Cote-Sierra J., Guo L., Paul W.E. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. *Cell Res*. 2006; 16 (1): 3–10. DOI: <http://doi.org/10.1038/sj.cr.7310002>
28. Mineev V.N., Sorokina L.N., Nyoma M.A., Trofimov V.I. GATA-3 expression in peripheral blood lymphocytes of patients with bronchial asthma. *Medical Immunology*. 2010; 12 (1–2): 21–8. (in Russian)
29. Usui T., Preiss J.C., Kanno Y., Yao Z.J., Bream J.H., O'Shea J.J., Strober W. T-bet regulates Th1 responses through essential effects on GATA-3 function rather than on IFNG gene acetylation and transcription. *J. Exp. Med*. 2006; 203 (3): 755–66. DOI: <http://doi.org/10.1084/jem.20052165>
30. Mal'tseva T.A., Kolosov V.P., Pirogov A.B. The influence of steroid hormones of adrenal gland cortex on the functional state of hypophyseal-thyroidal system of patients with bronchial asthma. *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2012; (44): 41–5. (in Russian)
31. Podzolkov A.V., Fadeev V.V. Hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, high-normal TSH-level. *Clinical and experimental thyroidology*. 2009; 5 (2): 4–16. (in Russian)
32. Mal'tseva T.A., Kolosov V.P., Pirogov A.B., Zhou X., Li Q., Perel'man J.M. Effectiveness of variability of thyroid stimulating hormone levels in the blood at the estimation of the changed responsiveness of bronchi in asthmatics. *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2012; (46): 19–24. (in Russian)
33. Cain D.W., Cidlowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat. Rev. Immunol*. 2017; 17 (4): 233–47. DOI: <http://doi.org/10.1038/nri.2017.1>

Сведения об авторах

Пирогов Алексей Борисович – канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотр. лаб. профилактики неспецифических заболеваний легких, ДНЦ ФПД Минобрнауки России, Благовещенск, Российская Федерация
E-mail: dncfpd@dncfpd.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5846-3276>

Приходько Анна Григорьевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. функциональных методов исследования дыхательной системы, ДНЦ ФПД Минобрнауки России, Благовещенск, Российская Федерация
E-mail: prih-anya@ya.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2847-7380>

Перельман Юлий Михайлович – член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., руководитель лаб. функциональных методов исследования дыхательной системы, ДНЦ ФПД Минобрнауки России, Благовещенск, Российская Федерация
E-mail: jperelman@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>

Authors' information

Aleksey B. Pirogov – PhD, Associate Prof., Senior Researcher, Lab. for Prophylaxis of Nonspecific Lung Diseases, FESC PPR, MSHE of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation
E-mail: dncfpd@dncfpd.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5846-3276>

Anna G. Prihodko – MD, PhD, Chief Researcher, Lab. for Functional Research of Respiratory System, FESC PPR, MSHE of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation
E-mail: prih-anya@ya.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2847-7380>

Juliy M. Perelman – Corresponding Member of RAS, MD, PhD, Prof., Head of the Lab. for Functional Research of Respiratory System, FESC PPR, MSHE of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation
E-mail: jperelman@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>