

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СОЧЕТАНИИ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Камаева И.А., Шапорова Н.Л., Гайдук И.М.

ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Для выявления клинико-иммунологических особенностей бронхиальной астмы (БА), сочетающейся с патологией щитовидной железы, обследованы 60 пациентов в 5 равных группах: с БА, с гипотиреозом, с тиреотоксикозом, с БА и гипотиреозом, с БА и тиреотоксикозом. Определялись уровни сывороточных IgE, IgG, отношения IL-4/IFN γ , IL-4/IL-1, IL-1/IL-6. Обострения наблюдались чаще в группе БА + гипотиреоз по сравнению с группой БА; длительность ремиссии была большей в группе БА, как по сравнению с группой БА + гипотиреоз, так и с группой БА + тиреотоксикоз. Концентрация IgE в сыворотке была максимальной в группе БА + тиреотоксикоз. Отношение IL-4/IFN γ было минимальным в группе БА + гипотиреоз по сравнению с группами БА и БА + тиреотоксикоз. Отношение IL-4/IL-1 было максимальным в группе БА + тиреотоксикоз по сравнению с группами БА и БА + гипотиреоз. Присоединение тиреотоксикоза к БА усиливает, а гипотиреоза уменьшает характерную для БА Th2-поляризацию иммунных реакций.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гипотиреоз, тиреотоксикоз, интерлейкин, иммуноглобулин E

Адрес для переписки:

Камаева Ирина Александровна
ассистент кафедры общей врачебной практики
(семейной медицины) ГБОУ ВПО «СПбГМУ
им. И.П.Павлова» Минздрава России
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва
Толстого, 6/8.
Тел./факс: 8 (812) 347-56-37.
E-mail: kkatmi@inbox.ru

Авторы:

Камаева И.А. — ассистент кафедры общей
врачебной практики (семейной медицины)
ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»,
Санкт-Петербург

Шапорова Н.Л. — д.м.н., профессор, заведующая
кафедрой общей врачебной практики (семейной
медицины) ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. акад.
И.П. Павлова», Санкт-Петербург

Гайдук И.М. — к.м.н., доцент кафедры общей
врачебной практики (семейной медицины)
ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»,
Санкт-Петербург

Поступила 17.09.2012

Отправлена на доработку 01.11.2012

Принята к печати 06.11.2012

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF BRONCHIAL ASTHMA ACCOMPANIED BY THYROID GLAND DISORDERS

Kamaeva I.A., Shaporova N.L., Gaiduk I.M.

St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University, Russian Ministry of Health Care, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. To reveal clinical and immunological features of bronchial asthma (BA) combined with thyroid gland pathology, sixty patients have been examined in five equal groups, i.e., BA; hypothyroidism; thyrotoxicosis; BA + hypothyroidism; BA + thyrotoxicosis. We assessed serum IgE, IgG levels, as well as IL-4/IFN γ , IL-4/IL-1, and IL-1/IL-6 ratios. Clinical exacerbations were observed more frequently in BA + hypothyroidism, as compared with BA patients. Remissions of BA were more prolonged in BA patients, than in groups with BA + hypothyroidism, or BA + hyperthyroidism. Serum IgE levels were much increased in the group with BA + hyperthyroidism. The lowest IL-4/IFN γ ratio was revealed in BA + hypothyroidism group versus BA and BA + hyperthyroidism groups. IL-4/IL-1 ratio was higher in BA + hyperthyroidism group, than in BA and BA + hypothyroidism. Co-existence of hyperthyroidism with BA seems to enhance Th2 immune reactions dominating in BA, whereas concomitant hypothyroidism may cause a reduction of Th2 immune response. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 2, pp 147-154)

Keywords: bronchial asthma, hypothyroidism, hyperthyroidism, interleukin, immunoglobulin E

Address for correspondence:

Kamaeva Irina A.
Assistant Professor, Department of General Medical Practice (Family Medicine), St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University, Russian Ministry of Health Care
197022, Russian Federation, St. Petersburg,
L. Tolstogo str., 6/8.
Phone/fax: 7 (812) 347-56-37.
E-mail: kkami@inbox.ru

Received 17.09.2012
Revision received 01.11.2012
Accepted 06.11.2012

Authors:

Kamaeva I.A., Assistant Professor, Department of General Medical Practice (Family Medicine), St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University, Russian Ministry of Health Care, St. Petersburg
Shaporova N.L., PhD (Medicine), MD, Professor, Chief, Department of General Medical Practice (Family Medicine), St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University, Russian Ministry of Health Care, St. Petersburg
Gaiduk I.M., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of General Medical Practice (Family Medicine), St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University, Russian Ministry of Health Care, St. Petersburg

Введение

Бронхиальная астма (БА) — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, имеющее генетическую основу [9]; им страдает около 300 миллионов человек по всему миру [13]. Распространенность БА продолжает увеличиваться: в США с 1960 г. количество больных, страдающих БА, возросло на 4 млн, в России с 1997 г. по 2001 г. этот показатель увеличился на 30% [4].

У пациентов с БА наблюдается генетически детерминированный дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета со сдвигом в сторону Т-хелперов 2 типа (Th2) над Т-хелперами 1 типа (Th1). Эта поляризация зависит от цитокинов, доминирующих в микроокружении при дифференцировке Т-хелперов: интерлейкина-4 (IL-4) или интерферона-гамма (IFN γ) [5]. Для пациентов с БА характерна генетически обусловленная избыточная продукция IL-4. IL-4 подавляет синтез IFN γ , основного цитокина Th1 дифференцировки, обеспечивая преобладание Th2-звена. Кроме того, IL-4 активирует пролиферацию Th2-клеток и В-лимфоцитов, дифференцировку В-лимфоцитов в плазмоциты, секрецию ими иммуноглобулинов и повышенную продукцию IgE, что является характерной чертой иммунитета больных БА [5, 8].

Th2-поляризация наблюдается и при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы (ЩЖ), например, при болезни Грейвса. У пациентов с болезнью Грейвса выявлен повышенный уровень IL-4, основного цитокина Th2-лимфоцитов, по сравнению с тиреодитом Хашимото [10]. Учитывая общность иммунологических механизмов, возможно взаимное отягощение течения при сочетании БА и патологии ЩЖ.

Целью данной работы являлось выявление клинических и иммунологических особенностей течения БА в сочетании с патологией ЩЖ.

Материалы и методы

Было обследовано 5 групп пациентов, по 12 человек в каждой. Характеристика групп представлена в таблице 1.

Диагностика формы и тяжести течения БА осуществлялась на основании GINA [9] и классификации клинико-патогенетических вариантов А.Д. Адо и П.К. Булатова (1969), дополненной Г.Б. Федосеевым (1984). У всех пациентов с БА (N = 36, группы 1, 4, 5), включенных в данное исследование, была БА смешанного генеза (с аллергическим и инфекционно-зависимым, нервно-психическим патогенетическими вариантами), средней степени тяжести. Все пациенты с БА получали базисную терапию ингаляционными глюкокортикоидами, в средней дозе (по данным за последние три месяца) ≤ 1000 мкг/сут в пересчете на беклометазона дипропионат.

Отличия групп по возрасту были прогнозируемыми в связи с большей частотой встречаемости гипотиреоза в старшей возрастной группе.

Пациенты с патологией щитовидной железы наблюдались на эндокринологическом отделении кафедры факультетской терапии СПбГМУ имени академика И.П. Павлова.

У всех пациентов с недостаточностью функции щитовидной железы (N = 24, группы 2, 4) диагностирован аутоиммунный тиреодит, гипотиреоз; назначена гормональная заместительная терапия L-тироксином в средней дозе 75 мкг/сут. Среди пациентов с гиперфункцией щитовидной железы (N = 24, группы 3, 5) у 1 пациента (4,17%) диагностирован кордарон-ассоциированный

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

	БА	Гипотиреоз	Тиреотоксикоз	БА + гипотиреоз	БА + тиреотоксикоз
№ группы	1	2	3	4	5
n	12	12	12	12	12
Средний возраст, лет	45,1 \pm 3,1	60,8 \pm 1,5	43,6 \pm 3,6	47,2 \pm 7,9	53,3 \pm 3,3
Соотношение по полу	м – 41,7% ж – 68,3%	м – 8,3% ж – 91,7%			

тиреотоксикоз, у 1 пациентки (4,17%) – узловой токсический зоб, остальным пациентам (91,7%) диагностирована болезнь Грейвса, тиреотоксикоз. Терапию проводили индивидуально подобранной дозой мерказолила.

Всем пациентам определяли концентрации общего IgE, IgG, IL-1, IL-4, IL-6, IFN γ . Эти исследования выполнялись дважды: в фазу обострения (Визит 1) и ремиссии БА (Визит 2), а пациентам с патологией щитовидной железы – до (Визит 1) и после (Визит 2) коррекции тиреоидного статуса.

В работе использованы: «Набор реагентов для иммуноферментного определения IgG и общего IgE в сыворотке и плазме крови; Хема-Медика»; наборы реагентов «ProCon IL-1», «ProCon IL-4», «ProCon IL-6»; набор реактивов «ИФА-IFN-gamma».

Статистические данные приведены как среднее \pm стандартное отклонение. Различия средних оценивали с помощью парного критерия Стьюдента или его непараметрического аналога – критерия знаковых рангов Вилкоксона для количественных показателей – и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Присоединение гипотиреоза к БА увеличило частоту обострений БА ($6,25 \pm 0,65$ раз/год по сравнению с $4,5 \pm 0,53$ раз/год, $p = 0,04$). Раз-

личия в частоте обострений астмы между группой изолированной БА и БА + тиреотоксикоз статистически не достоверны ($4,5 \pm 0,53$ раз/год по сравнению с $5,08 \pm 0,60$ раз/год, $p = 0,16$). Как гипотиреоз, так и тиреотоксикоз статистически значимо укорачивали длительность ремиссии БА ($8,63 \pm 0,88$ недель в группе БА + гипотиреоз и $9,33 \pm 0,76$ недель в группе БА + тиреотоксикоз по сравнению с $12,08 \pm 0,83$ неделями в группе изолированной БА, $p = 0,02$ и $p = 0,03$ соответственно).

Определение сывороточных концентраций IgG не выявило значимых различий данного показателя между обследованными группами.

При определении концентрации общего IgE в сыворотке крови максимальные значения IgE были получены в группе БА + тиреотоксикоз по сравнению с группой изолированной БА и группой БА + гипотиреоз ($266,68 \pm 17,26$ мЕ/мл и $159,37 \pm 3,75$ мЕ/мл соответственно, $p = 0,01$; $266,68 \pm 17,26$ мЕ/мл и $122,52 \pm 9,84$ мЕ/мл соответственно, $p = 0,01$) (см. табл. 2).

При оценке отношения IL-4 / IFN γ получены статистически значимые различия при сравнении групп изолированного гипотиреоза и изолированного тиреотоксикоза ($0,43 \pm 0,05$ в сравнении с $1,01 \pm 0,1$; $p = 0,032$); эти различия сохранялись и после достижения клинической ремиссии – на Визите 2 ($0,39 \pm 0,04$ в сравнении с $0,98 \pm 0,24$; $p = 0,045$). Также получены статистически зна-

ТАБЛИЦА 2. СРЕДНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ IgE (мЕ/мл) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

	БА	Гипотиреоз	Тиреотоксикоз	БА + гипотиреоз	БА + тиреотоксикоз
№ группы	1	2	3	4	5
Визит 1	$159,37 \pm 3,75$	$91,74 \pm 4,45$	$111,68 \pm 3,98$	$122,52 \pm 9,84^{**}$	$266,68 \pm 17,26^*$
Визит 2	$139,6 \pm 7,43$	$85,3 \pm 3,47$	$110,2 \pm 6,51$	$110,0 \pm 11,54$	$250,0 \pm 13,25$

Примечание. * – $p = 0,01$ между группами 5 и 1; ** – $p = 0,01$ между группами 5 и 4.

ТАБЛИЦА 3. ЗНАЧЕНИЯ ОТНОШЕНИЙ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ IL-4 / IFN γ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

	БА	Гипотиреоз	Тиреотоксикоз	БА + гипотиреоз	БА + тиреотоксикоз
№ группы	1	2	3	4	5
Визит 1	$2,72 \pm 0,04$	$0,43 \pm 0,05$	$1,01 \pm 0,10^*$	$1,06 \pm 0,08^{***}$	$2,73 \pm 0,47^{**}$
Визит 2	$2,63 \pm 0,31$	$0,39 \pm 0,04$	$0,98 \pm 0,24$	$0,91 \pm 0,04$	$2,52 \pm 0,38$

Примечание. * – $p = 0,032$ между группами 3 и 2; ** – $p = 0,01$ между группами 5 и 4; *** – $p = 0,01$ между группами 4 и 1.

ТАБЛИЦА 4. ЗНАЧЕНИЯ ОТНОШЕНИЙ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ IL-4 / IL-1 В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

	БА	Гипотиреоз	Тиреотоксикоз	БА + гипотиреоз	БА + тиреотоксикоз
№ группы	1	2	3	4	5
Визит 1	27,02±0,79****	7,68±0,99	28,96±1,99*	12,76±0,93***	36,41±1,21**
Визит 2	13,91±1,01	10,21±1,61	16,7±3,54	8,32±0,87*****	21,84±3,33

Примечание. * – $p < 0,001$ между группами 3 и 2; ** – $p = 0,01$ между группами 5 и 1;
*** – $p < 0,001$ между группами 4 и 5; **** – $p = 0,001$ между группами 1 и 4;
***** $p = 0,01$ между группами 4 и 5 на Визите 2.

чимые различия отношения IL-4 / IFN γ между группами сочетанной патологии, БА + тиреотоксикоз и БА + гипотиреоз (2,73±0,47 в сравнении с 1,06±0,08; $p = 0,01$) и группами БА + гипотиреоз и изолированной БА (1,06±0,08 в сравнении с 2,72±0,04; $p = 0,01$). Различия этого показателя между группами изолированной БА и БА + тиреотоксикоз не выявлены (см. табл. 3).

Анализ отношения IL-4 / IL-1 выявил статистически значимые различия данного коэффициента при сравнении групп изолированного гипотиреоза и изолированного тиреотоксикоза (7,68±0,99 в сравнении с 28,96±1,99; $p < 0,001$); после достижения клинической ремиссии это различие потеряло статистическую значимость (10,21±1,61 в сравнении с 16,7±3,54; $p = 0,06$). Также получены статистически значимые различия между группой БА + тиреотоксикоз и изолированной БА (36,41±1,21 и 27,02±0,79 соответственно, $p = 0,01$), а также группой БА + гипотиреоз (36,41±1,21 и 12,76±0,93 соответственно, $p < 0,001$); группами изолированной БА и БА + гипотиреоз (27,02±0,79 в сравнении с 12,76±0,93; $p = 0,001$). При достижении клинической ремиссии статистически значимые различия между группами БА + гипотиреоз и БА + тиреотоксикоз сохранялись (8,32±0,87 и 21,84±3,33 соответственно, $p = 0,01$) (см. табл. 4).

Статистически значимых различий отношения IL-1 / IL-6 между обследуемыми группами не получено.

Анализ корреляционных связей выявил в группе изолированного гипотиреоза статистически значимую обратную корреляционную связь умеренной силы между концентрацией сывороточного IL-1 и концентрацией сывороточного IgE: $r = -0,56$ (-0,86; -0,01) ($p = 0,04$). В остальных группах корреляционные связи между данными показателями не выявлены.

В группе изолированного гипотиреоза и в группе БА + гипотиреоз наблюдалась статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной силы между уровнем IL-1 и уровнем свободного Т4: $r = -0,62$ (-0,88; -0,06) ($p = 0,03$) и $r = -0,69$ (-0,91; -0,20) ($p = 0,01$) соответственно. В других группах этой корреляции не получено.

В группе изолированной БА обнаружена сильная обратная корреляционная связь между сывороточной концентрацией IL-4 и сывороточной концентрацией IFN γ : $r = -0,71$ (-0,9; -0,23) ($p = 0,01$). В группе изолированного тиреотоксикоза также наблюдалась статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной силы между данными показателями: $r = -0,51$ (-0,84; -0,09) ($p = 0,044$). В других группах данная корреляционная связь не установлена.

Обсуждение

В ходе наших исследований было показано, что присоединение патологии щитовидной железы к бронхиальной астме (как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза) ухудшает ее течение, увеличивая частоту обострений и уменьшая длительность ремиссии БА. Полученные нами данные соответствуют литературным: в отечественных работах [1] отмечено учащение приступов удушья при действии неспецифических раздражителей, чувства нехватки воздуха, нарастание психовегетативных жалоб у пациентов с БА и тиреотоксикозом, что расценивалось как обострение БА. На фоне гипотиреоза многие авторы также отмечают нестабильный характер течения БА, частые обострения [3, 6], учащение приступов удушья и повышение потребности в β_2 -агонистах короткого действия [2].

Повышение концентрации общего IgE в сыворотке крови в группе больных с тиреотоксикозом (по сравнению с группой гипотиреоза), максимальные значения общего IgE в группе

больных БА + тиреотоксикоз показывают, что тиреотоксикоз, присоединяясь к БА, еще в большей степени поляризует иммунный ответ в сторону Th2-опосредованных реакций. Подобное повышение уровня IgE в сыворотке крови у пациентов с тиреотоксикозом также описано в работах японских исследователей [16, 18].

Одним из возможных механизмов, объясняющих повышение уровня общего IgE в сыворотке крови при тиреотоксикозе, является то, что у больных с тиреотоксикозом часть тиростимулирующих антител (синтез которых является ключевым в патогенезе заболевания) может принадлежать не к IgG, а к классу E [16].

С другой стороны, группа БА + гипотиреоз отличалась существенно более низкими показателями сывороточного IgE по сравнению с группой изолированной БА и группой БА + тиреотоксикоз. Из этих показателей следует, что группа гипотиреоза характеризовалась существенно более низкой активностью Th2-зависимых иммунологических реакций. Это подтверждается данными итальянских исследований [12], в которых показано, что длительный дефицит тиреоидных гормонов снижает продукцию IgE.

В пользу более низкой активности Th2-звена при гипотиреозе по сравнению с тиреотоксикозом говорят обнаруженные нами более низкие значения отношения IL-4/IFN γ и IL-4/IL-1. При комбинации гипотиреоза с БА также наблюдались более низкие значения отношения IL-4/IL-1 как в сравнении с группой изолированной БА, так и с группой БА + тиреотоксикоз. Кроме того, у пациентов из группы БА + гипотиреоз было выявлено снижение отношения IL-4/IFN γ по сравнению с группой изолированной БА. Полученные нами данные позволяют предположить, что присоединение гипотиреоза к БА сдвигает иммунные реакции в сторону Th1-зависимых реакций.

Значения отношений IL-4/IFN γ и IL-4/IL-1 в группе изолированного тиреотоксикоза значимо выше, чем в группе изолированного гипотиреоза. Это свидетельствует о высокой активности Th2-иммунных реакций, что согласуется с данными литературы: многие исследователи обнаруживают повышенные концентрации IL-4 у пациентов с тиреотоксикозом по сравнению с тиреоидитом Хашимото, предполагая Th2-зависимую природу тиреотоксикоза [11, 14, 17].

Активация Th2-звена подавляет активность Th1-звена, что подтверждает обнаруженная в группе тиреотоксикоза статистически обратная

корреляционная связь умеренной силы между уровнем IL-4 и IFN γ . Аналогичная корреляция между уровнем IL-4 и IFN γ выявлена в группе БА, что подтверждает генетически детерминированное преобладание Th2-зависимых реакций [9].

В группе БА + тиреотоксикоз значения отношения IL-4/IFN γ были выше по сравнению с группой БА + гипотиреоз, а также были выше значения отношения IL-4/IL-1 по сравнению как с группой БА, так и с группой БА + гипотиреоз. Это подтверждает предположение, что присоединение тиреотоксикоза к БА усиливает Th2-поляризацию.

В группах изолированного гипотиреоза и БА + гипотиреоз выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной силы между уровнем IL-1 и уровнем свободного T4. Ранее показано, что средние и высокие концентрации IL-1 обратимо подавляют функцию тироцитов, и наоборот, низкие значения IL-1 потенцируют секрецию тиреоидных гормонов [7, 15]. Поэтому чем выше уровень IL-1, тем ниже активность щитовидной железы, тем ниже сывороточная концентрация свободного T4.

Также в группе изолированного гипотиреоза выявлена обратная корреляционная связь умеренной силы между концентрацией IL-1 и концентрацией IgE. Учитывая, что высокие концентрации IL-1 обратимо подавляют функцию щитовидной железы [7, 15], а длительный дефицит тиреоидных гормонов снижает продукцию IgE [12], то снижение IgE закономерно ожидать на фоне повышения концентрации IL-1.

Заключение

Для тиреотоксикоза характерна высокая активность Th2-звена иммунитета, в то время как при гипотиреозе таких изменений не наблюдается. Как гипотиреоз, так и тиреотоксикоз ухудшают течение БА, увеличивая частоту обострений и укорачивая длительность ремиссии. Присоединение гипотиреоза к БА уменьшает характерную для астмы Th2-поляризацию иммунитета. Возможным механизмом ухудшения течения БА при гипотиреозе является не активность Th2-иммунного воспаления, а другие механизмы, например, отек слизистой оболочки бронхов на фоне недостатка функции щитовидной железы. Наоборот, присоединение тиреотоксикоза к БА усиливает Th2-иммунные реакции, что и обуславливает ухудшение течения БА.

Список литературы

1. Ильина О.Ю. Особенности развития, клиники и течения бронхиальной астмы в сочетании с патологией щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2006. — 11 с
2. Попова Н.В., Бондарь И.А., Куделя Л.М. Особенности бронхиальной астмы у больных с первичным гипотиреозом // Медицина и образование в Сибири. — 2010. — № 5. — С.89-92.
3. Семенова Н.В. Клинико-патогенетические аспекты сочетания бронхиальной астмы с аутоиммунным тиреоидитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 24 с.
4. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. — СПб.: Нордмедиздат, 2006. — 308 с.
5. Фрейдлин И.С., Тоголян А.А. в кн. «Общая Аллергология». Т. 1 / Под ред. Г.Б. Федосеева. — СПб.: Нордмедиздат, 2001. — С. 190-340.
6. Шубина О.В. Клинико-иммунологические особенности течения бронхиальной астмы в сочетании гипотиреозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 14 с.

Ссылки 7-18 см. в References (сmp. 153-154). See References for numbers 7-18 at pp. 153-154.

References

1. Il'ina O.Yu. Osobennosti razvitiya, kliniki i techeniya bronkhial'noy astmy v sochetanii s patologiyey shchitovidnoy zhelezy. Avtoref. diss. kand. med. nauk [Features of development, clinic and bronchial asthma with pathology of the thyroid gland. Autoref. Cand. med. sci. diss.]. *St. Petersburg, 2006. 11 p.*
2. Popova N.V., Bondar' I.A., Kudelya L.M. Osobennosti bronkhial'noy astmy u bol'nykh s pervichnym gipotireozom [Bronchial asthma features in initial hypothyroidism patients]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri — Medicine and Education in Siberia, 2010, no. 5, pp. 89-92.*
3. Semenova N.V. Kliniko-patogeneticheskie aspekty sochetaniya bronkhial'noy astmy s autoimunnym tireoiditom. Avtoref. diss. kand. med. nauk [Clinical and pathogenetic aspects of bronchial asthma and autoimmune thyroiditis combination. Autoref. Cand. med. sci. diss.]. *Moscow, 1998. 24 p.*
4. Fedoseev G.B., Trofimov V.I. Bronkhial'naya astma [Bronchial asthma]. *St. Petersburg, Nordmedizdat — Nordmedizdat, 2006. 308 p.*
5. Freydlin I.S., Totolian Areg A. v knige «Obshchaya Allergologiya». Pod redaktsiyey G.B. Fedoseeva [in General Allergology. Ed.: Fedoseev G.B.]. *St. Petersburg, Nordmedizdat — Nordmedizdat, 2001, vol. 1, pp. 190-340.*
6. Shubina O.V. Kliniko-immunologicheskie osobennosti techeniya bronkhial'noy astmy v sochetanii gipotireozom. Avtoref. diss. kand. med. nauk [Immunological and clinical features of bronchial asthma in combination with hypothyroidism. Autoref. Cand. med. sci. diss.]. *Moscow, 2010. 14 p.*
7. Bendtzen K., Buschard K., Diamant M., Horn T., Svenson M. Possible role of IL-1, TNF-alpha, and IL-6 in insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Lymphokine Res., 1989, vol. 8, no. 3, pp. 335-340.*
8. Colavita A.M., Reinach A.J., Peters S.P. Contributing factors to the pathobiology of asthma. The Th1/Th2 paradigm. *Clin. Chest Med., 2000, vol. 21, no. 2, pp. 263-277.*
9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma. Management and Prevention. 2010 update. www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp.
10. Hirooka Y., Kayama M., Ohga S., Kimura M., Hasegawa M., Shin K., Nogimori T., Ishizuki Y., Mitsuma T. Deregulated production of interleukin-4 (IL4) in autoimmune thyroid disease assayed with a new radioimmunoassay. *Clin. Chim. Acta, 1993, vol. 216, no. 1-2, pp. 1-10.*
11. Kocjan T., Wraber B., Kocijancic A., Hojker S. Methimazole upregulates T-cell-derived cytokines without improving the existing Th1/Th2 imbalance in Graves' disease. *J. Endocrinol. Invest., 2004, vol. 27, no. 4, pp. 302-307.*
12. Manzolli S., Macedo-Soares M.F., Vianna E.O., Sannomiya P. Allergic airway inflammation in hypothyroid rats. *J. Allergy Clin. Immunol., 1999, vol. 104, no. 3, pt 1, pp. 595-600.*
13. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. *Allergy, 2004, vol. 59, no. 5, pp. 469-478.*
14. Phenekos C., Vryonidou A., Gritzapis A.D., Baxevanis C.N., Goula M., Papamichail M. Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2). *Neuroimmunomodulation, 2004, vol. 11, no. 4, pp. 209-213.*
15. Rasmussen A.K., Bendtzen K., Feldt-Rasmussen U. Thyrocyte-interleukin-1 interactions. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2000, vol. 108, no. 2, pp. 67-71.*

16. Sato A., Takemura Y., Yamada T., Ohtsuka H., Sakai H., Miyahara Y., Aizawa T., Terao A., Onuma S., Junen K., Kanamori A., Nakamura Y., Tejima E., Ito Y., Kamijo K. A possible role of immunoglobulin E in patients with hyperthyroid Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, vol. 84, no. 10, pp. 3602-3605.
17. Ueda M., Ichiyama S., Sugawa H. Thyroid specific T helper cell analysis by ELISPOT assay with thyrotropin receptor (TSH-R) peptides. *Peptides*, 2002, vol. 23, no. 1, pp. 103-107.
18. Yamada T., Sato A., Komiya I., Nishimori T., Ito Y., Terao A., Eto S., Tanaka Y. An elevation of Serum Immunoglobulin E Provides a New aspect of Hyperthyroid Graves Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, vol. 85, no. 8, pp. 2775-2778.