

РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ФОРМИРОВАНИИ И ТЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В обзорной статье приведены современные сведения о гормональных механизмах формирования бронхиальной астмы. Освещены влияние половых гормонов, гормонов щитовидной железы и надпочечников на формирование и характер течения бронхиальной астмы.

Ключевые слова:

бронхиальная астма, гормональные нарушения

В настоящее время бронхиальная астма как одно из наиболее часто встречающихся заболеваний представляет собой серьезную и все более нарастающую угрозу общественному здоровью. На лечение пациентов с астмой и ассоциированными с ней состояниями, по некоторым данным, расходуется до 10% ресурсов общественного здравоохранения [1]. По приблизительным оценкам, ее распространенность в разных странах составляет на сегодняшний день от 3 до 15% населения, причем в экономически развитых государствах за последние три десятилетия число больных с этим диагнозом возросло более чем втрое [1].

Несмотря на достаточно изученные аспекты патогенеза бронхиальной астмы, влияние гормональных нарушений на развитие и течение заболевания имеет недостаточное освещение в современной литературе, что и послужило обоснованием для написания данной обзорной статьи.

Основанием думать о том, что женские половые гормоны являются одним из предрасполагающих факторов к развитию бронхиальной астмы, служит то обстоятельство, что женщины страдают бронхиальной астмой в четыре раза чаще мужчин [2]. Отмечается также более высокий риск развития бронхиальной астмы у девочек с ранними менархе (<12 лет) по сравнению с девочками с более поздними менархе [3]. Также следует полагать, что на течение бронхиальной астмы оказывают влияние эстроген и прогестерон ввиду того, что контроль астмы изменяется в течение менструального цикла. Исследования показали, что у женщин с бронхиальной астмой скорость воздушного потока максимальна в конце лютеиновой фазы. С началом менструации скорость воздушного потока начинает снижаться. Снижение продолжается последующие две недели [3]. Диффузионная способность легких зависит от изменений мембранной проницаемости. Данный показатель изменяется пропорционально скорости воздушного потока и обратно пропорционален циркулирующим проангиогенным клеткам-предшественникам. Циркулирующие проангиогенные клетки-предшественники являются плюрипотентными клетками и могут преобразовываться в тучные клетки и фибробласты. Это приводит к ухудшению течения бронхиальной астмы и ремоделированию дыхательных

путей. У женщин, больных астмой, повышение диффузионной способности легких и жизненной емкости легких происходит за счет повышения объема легочных капилляров и повышения перфузии в верхушках легких. Мембранная проницаемость увеличивается за счет увеличения площади мембраны и ее истончения ввиду ее перераздувания. Вторично происходит увеличение площади газообмена, т. е. газообмен осуществляется проксимальнее уровня респираторных бронхиол [3].

Прогестерон обладает сродством к бета-2-адренорецепторам, активируя их, и оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру, а также способствует синтезу и секреции простагландина E₂, который обеспечивает бронходилатирующий эффект. Прогестерон также обладает противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью [4]. Гормон подавляет пролиферацию лимфоцитов, стимулированных митогенами и аллогенными клетками. Также прогестерон угнетает реакции клеточной цитотоксичности, меняет Th1/Th2-баланс. Таким образом, прогестерон выступает в роли естественного иммунодепрессанта: подавляет развитие Т-лимфоцитов, угнетает их пролиферативный ответ, блокирует реакции клеточной цитотоксичности [4].

Противоположным действием обладает эстроген, оказывая бронхоконстриктивный и проаллергенный эффект. Основным механизмом действия эстрогена предположительно является активация α-рецепторов гладкой мускулатуры. Эстрогены угнетают активность холинэстеразы и повышают уровень ацетилхолина, что вызывает дополнительную стимуляцию бокаловидных клеток и их гипертрофию, а также усиливают высвобождение гистамина и других биологически активных веществ из тучных клеток и базофилов. Тем самым эстроген стимулирует синтез и секрецию простагландина F_{2α}, который оказывает бронхоконстриктивное действие, повышает связывающую способность транскортина [4].

Положительное влияние прогестерона на течение бронхиальной астмы подтвердилось и в исследованиях группы беременных женщин, страдающих бронхиальной астмой. По результатам исследований у женщин с нормальным или повышенным уровнем прогестерона обострение бронхиальной астмы наступало в 7 раз реже, чем у женщин со сниженным уровнем прогестерона [5]. В то же время у беременных с повышенным уровнем нормального эстриола обострение бронхиальной астмы возникало в 1,5 раза чаще, чем с нормальным уровнем сво-

бодного эстриола. Неконтролируемое течение у женщин с нормальным уровнем эстриола фиксировалось в 11 раз реже, чем у женщин с повышенным его уровнем. При проведении исследования иммунологических показателей было выявлено, что в крови у женщин с повышенным уровнем свободного эстриола повышалось количество лейкоцитов и моноцитов. Сходные изменения выявлены при снижении уровня прогестерона [6].

Тестостерон предположительно оказывает благоприятное влияние на течение бронхиальной астмы. Основания думать о данном эффекте тестостерона связаны с тем, что юноши в пубертатном периоде склонны к спонтанным ремиссиям [7]. Это связано с повышением уровня тестостерона, стимулирующего функцию симпатоадренальной системы [7].

В последние десятилетия в научной литературе и клинической практике подчеркивается отягощающая роль широкого спектра заболеваний щитовидной железы в развитии и прогрессировании бронхиальной астмы [8].

Известно, что увеличенная щитовидная железа в различных формах зоба, сдавливая трахею и бронхи, способствует развитию клиники обструктивных заболеваний легких. В литературе отмечены противоречивые данные о влиянии уровня гормонов щитовидной железы и их коррекции на течение бронхиальной астмы [8]. У пациентов с необъяснимым ухудшением течения бронхиальной астмы частота тиреотоксикоза была выше, чем в популяции, и отмечается улучшение состояния после начала анти тиреоидной терапии либо терапии радиоактивным йодом [9]. При этом у больных бронхиальной астмой с гипотиреозом медленный переход к эутиреозу приводил к ухудшению течения астмы. Проявления таких основных компонентов астмы, как симптомы, обратимость бронхиальной обструкции, бронхиальная гиперреактивность и воспаление в дыхательных путях, встречаются в большей мере у больных бронхиальной астмой с патологией щитовидной железы, чем с изолированным вариантом ее течения. В целом у больных бронхиальной астмой в сочетании с патологией щитовидной железы имеют место быть более частые ночные приступы удушья, чем при изолированной бронхиальной астме. По мнению некоторых авторов, гормоны щитовидной железы являются стрессовыми и у больных при сочетании бронхиальной астмы и патологии щитовидной железы вызывают ночные приступы, наблюдающиеся не просто более часто, но и носящие затяжной характер [9]. Наиболее частые дневные приступы удушья наблюдаются у больных с зобом без нарушения функции щитовидной железы (4–6 и более 6 приступов днем); реже дневные приступы возникают у больных с гипотиреозом и тиреотоксикозом. Выраженная одышка чаще возникает при сочетании бронхиальной астмы с зобом без нарушения функции щитовидной железы. На приступообразный кашель в большей степени предъявляют жалобы больные с сочетанием бронхиальной астмы и гипотиреоза, при этом кашель у них со скудным количеством мокроты, что объясняется преобладанием атрофических изменений слизистой бронхов у больных с гипотиреозом [10].

Охриплость голоса и потливость отмечают все больные, но более выражены данные изменения при сочетании бронхиальной астмы с зобом без нарушения функции щитовидной железы. Присоединение тиреотоксикоза к бронхиальной астме у большинства пациентов приводит к учащению эпизодов затруднения дыхания, возникновению чувства нехватки воздуха, неполностью купирующихся приемом β_2 -адреномиметика. Сердцебиение, потеря массы тела, бессонница и дисфагия наиболее выражены в подгруппе с тиреотоксикозом, а запоры, увеличение массы тела отмечаются у больных в подгруппе с гипотиреозом, что соответствует классическим описаниям клинической картины заболеваний щитовидной железы [10]. Среди провоцирующих факторов обострения бронхиальной астмы у пациентов с тиреотоксикозом ведущими являются нервно-психическая нагрузка и провокация аллергенами, в то время как при комбинации бронхиальной астмы с гипотиреозом – вирусные инфекции [11]. При оценке длительности ремиссии бронхиальной астмы оказалось, что появление сопутствующей патологии щитовидной железы как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза укорачивает длительность ремиссии бронхиальной астмы. При определении концентрации общего IgE в сыворотке крови максимально высокие значения IgE были получены при сочетании бронхиальной астмы и тиреотоксикоза по сравнению с больными с изолированной бронхиальной астмой и при гипотиреозе [12].

Основанием думать о том, что женские половые гормоны являются одним из предрасполагающих факторов к развитию бронхиальной астмы, служит то обстоятельство, что женщины страдают бронхиальной астмой в четыре раза чаще мужчин

Максимально высокие значения общего IgE у больных с сочетанием бронхиальной астмы и тиреотоксикоза показывают, что тиреотоксикоз, будучи Th2-зависимым заболеванием, присоединяясь к бронхиальной астме, еще в большей степени поляризует иммунный ответ в сторону Th2-опосредованных реакций. Об этом свидетельствует избыточная продукция сывороточного IgE. Возможным механизмом, объясняющим повышение уровня общего IgE в сыворотке крови, является то, что у больных с тиреотоксикозом часть тиростимулирующих антител (синтез которых является ключевым в патогенезе заболевания) может принадлежать не семейству иммуноглобулинов класса G, а семейству иммуноглобулинов класса E [12].

В то же время при сочетании бронхиальной астмы и гипотиреоза определяется более низкий показатель сывороточного IgE, чем при изолированной бронхиальной астме или при сочетании бронхиальной астмы и тиреотоксикоза. Из этих показателей следует, что гипотиреоз характеризуется существенно более низкой активностью Th2-зависимых иммунологических реакций по сравнению с тиреотоксикозом. Несмотря на меньшую выраженность иммунологических реакций, клинические наблюдения показывают, что присоединение гипотиреоза

к бронхиальной астме в большей степени ухудшает ее течение по сравнению с тиреотоксикозом. Об этом можно судить не только по статистически значимому увеличению частоты обострений бронхиальной астмы и укорочению длительности ремиссии, но и по достоверному снижению потоковых показателей [13].

По-видимому, ведущим механизмом, вызывающим снижение потоковых показателей, нарастания бронхиальной обструкции на фоне низкой активности Th2-зависимых реакций является отек слизистой оболочки бронхов, обусловленный недостатком гормонов щитовидной железы и развитием микседемы. В группе с изолированной бронхиальной астмой таких симптомов, как дисфагия, сердцебиение и запоры, у больных не отмечено. В то же время у больных с изолированной бронхиальной астмой определяется меньшая частота возникновения дневных и ночных приступов удушья, осиплости голоса, сухого кашля. Полученные данные подтверждают мнение о том, что изменение уровня тиреоидных гормонов и наличие зоба ухудшают течение астмы, что обуславливает тяжесть и трудный контроль бронхиальной астмы у больных с заболеваниями щитовидной железы.

Однако у людей без выраженной патологии щитовидной железы в анамнезе при бронхиальной астме отмечается склонность к ее функционированию по гипотиреоидному типу. Особенно явно отмечается снижение уровня ТЗ, что указывает на увеличение потребности клеток-мишеней в тиреоидных гормонах. При этом уровень ТТГ существенно не изменяется, то есть принцип обратной связи в системе гипофиз – щитовидная железа отсутствует [14].

В крови больных бронхиальной астмой также повышен уровень кортизола и дигидроэпиандростенон-сульфата. Дисбаланс интенсивности продукции кортизола и дигидроэпиандростенон-сульфата относительно уровней стероидов у здоровых пациентов повышает вероятность снижения активности щитовидной железы более чем в три раза. Это объясняется тем, что глюкокортикостероиды являются мощными ингибиторами продукции ТТГ и изменяют его секрецию на тиреотропин-релизинг-гормон [14]. В свою очередь, гипоталамическая кортиколиберинэргическая система находится под контролем дигидроэпиандростенон-сульфата, обладающего способностью в качестве нейропептида моделировать функцию гипофизарно-адренкортикального комплекса и тем самым оказывать антиглюкокортикоидные эффекты.

По данным ВОЗ, количество людей, страдающих ожирением, по всему миру с 1980 г. увеличилось в два раза; в 2010 г. более чем 1,4 млрд взрослых страдали от избыточного веса [15].

Существует предположение, что взаимосвязь между бронхиальной астмой и ожирением является эпифеноменом, показывающим, что ожирение – фактор риска для возникновения и развития бронхиальной астмы [16].

Сократительные эффекты паренхимы легких на дыхательные пути уменьшаются при понижении объема легких [16]. Исходя из того, что при ожирении функциональная остаточная емкость легких снижается, можно предположить, что видимыми последствиями ожирения являются

уменьшение калибра дыхательных путей и увеличение их чувствительности, имеющие место при бронхиальной астме, а после снижения веса улучшаются показатели, отвечающие за бронхиальную обструкцию. Предполагается, что при ожирении на течение бронхиальной астмы оказывают влияние адипокины и лептины [17].

Адипокины относятся к белкам, синтезируемым и выделяемым из жировой ткани. Они включают в себя цитокины, хемокины, гормоны. У людей с избыточной массой тела обнаружено изменение концентрации многих адипокинов в крови [17]. Эти изменения могут оказывать влияние на функцию дыхательных путей, что и приводит к развитию бронхиальной астмы. Отмечено, что TNF- α , ИЛ-6 и лептин у пациентов, страдающих ожирением и бронхиальной астмой, выше, чем у пациентов без ожирения.

Адипонектин является одним из самых распространенных генных продуктов в жировой ткани. При ожирении, в отличие от других адипокинов, в сыворотке крови отмечается снижение уровней адипонектина, а в случае снижения массы тела – наоборот [17]. Адипонектин обладает противовоспалительными свойствами, поэтому можно предположить, что его снижение при ожирении может способствовать развитию бронхиальной астмы. Важно отметить, что адипонектин ингибирует пролиферацию культивируемых клеток гладких мышц сосудов. Если адипонектин имеет одинаковое влияние на гладкую мускулатуру дыхательных путей, то снижение его уровня у тучных людей также может привести к приступу удушья.

Изменение уровня гормонов способно не просто оказывать влияние на бронхиальную астму, но и утяжелять ее течение. Это увеличивает количество случаев неконтролируемой бронхиальной астмы, что приводит к ухудшению качества жизни пациентов

Лептин синтезируется из жировой ткани и воздействует на гипоталамус, вызывая чувство сытости и увеличивая метаболизм. Уровни лептина в крови значительно повышены у людей с ожирением, что свидетельствует о лептинорезистентности при ожирении [18]. Лептин способен поддерживать воспалительный процесс при бронхиальной астме путем:

- активации эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов через дифференцированные внутриклеточные сигнальные каскады;
- стимуляции миграции эозинофилов, хемотаксиса нейтрофилов, освобождения ими кислородных радикалов;
- повышения синтеза лейкотриенов и простагландинов макрофагами, интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО- α), хемокинов, экспрессии маркеров активации лимфоцитов и молекул адгезии ICAM-1, CD18 на эозинофилах;
- снижения активности и пролиферации регуляторных Т-лимфоцитов.

На основе провоспалительных эффектов лептина предполагают, что этот гормон может иметь отношение к бронхиальной астме. В этом контексте интересно отметить, что

даже с учетом индекса массы тела уровни лептина выше в крови у пациентов с бронхиальной астмой по сравнению с лицами, не страдающими данным заболеванием [19].

В условиях ожирения структурные элементы жировой ткани находятся в состоянии нарастающей гипертрофии и постоянного оксидативного стресса, вызванного, в частности, токсическим воздействием промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот. Это приводит к активации внутриклеточных сигнальных систем в адипоцитах и экспрессии ФНО- α , осуществляющих хемотаксис макрофагов и способствующих их миграции в жировую ткань. Последние, в свою очередь, активируют и далее усиливают воспалительные процессы во всей жировой ткани организма [19]. В дальнейшем происходит генерализация воспаления с повышением синтеза провоспалительных цитокинов, а именно: интерлейкина-1-бета (ИЛ-1 β) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), а также С-реактивного белка. У больных с бронхиальной астмой и ожирением отмечается увеличение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в 2,5 раза по сравнению с больными с бронхиальной астмой и должной массой тела. Уровень ФНО- α был выше у лиц с бронхиальной астмой и ожирением в 1,5 раза. А уровень другого провоспалительного цитокина – интерлейкина-6 в 1,5–7,8 раза больше, чем у больных с бронхиальной астмой без сопутствующего ожирения [20].

Также на фоне ожирения характерно повышение индекса про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β |ИЛ-4; ИЛ-6|ИЛ-4; ФНО α |ИЛ-4). Данный индекс повышается и у больных с бронхиальной астмой и должной массой тела [21]. Но у больных с бронхиальной астмой и ожирением данный показатель достигает еще больших значений. При сравнении больных с ожирением и с должной массой тела индекс про-/противовоспалительных цитокинов больше в 2,16; 2,25 и 1,88 раза соответственно [21].

У пациентов с бронхиальной астмой без сопутствующего ожирения отмечается повышение уровня ИЛ-4 как результат включения компенсаторного механизма. Уровень ИЛ-4 у больных бронхиальной астмой и ожирением значимо не повышается, что, вероятно, свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции в дыхательных путях. Снижается и уровень интерлейкина-10, подавляющего продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α , что также может рассматриваться как один из факторов, увеличивающих степень воспалительной реакции в организме и предрасполагающих к более тяжелому течению астмы у тучных лиц [22].

Таким образом, большие объемы жировой ткани становятся постоянным источником значительного количества провоспалительных цитокинов, синтезируемых как самими адипоцитами, так и мигрировавшими в жировую ткань макрофагами, что приводит к формированию и поддержанию в организме хронического вялотекущего воспалительного процесса. Особенность данного воспаления заключается в том, что оно не вполне соответствует общепринятому патофизиологическому представлению об этом процессе. Его характерной чертой можно считать невысокую интенсивность, не дающую прямых клинических симптомов, но в то же время, выраженную системность, т. е. воздействие на

широкий спектр органов и тканей, приводящее к изменению их метаболизма, нарушению функции и параллельной активации в них реакций иммунной системы [23].

Все перечисленные цитокины, являясь продуктами синтеза активированных макрофагов, обладают, в свою очередь, способностью стимулировать активность других клеточных элементов иммунной системы, что ведет к последующему дальнейшему усилению воспалительного ответа [23]. В этой связи одной из наиболее важных мишеней провоспалительных цитокинов, синтезируемых макрофагами и адипоцитами, являются Т-хелперы, регуляторные субпопуляции Т-лимфоцитов, осуществляющие контроль за характером, направленностью и интенсивностью иммунного ответа. Воспаление, генерируемое активированными макрофагами при ожирении, не связано с проникновением в организм чужеродного агента и, следовательно, не имеет специфической антигенной направленности и не связано с синтезом специфических антител [23]. Однако один из цитокинов, продуцируемых активированными макрофагами в жировой ткани, а именно ИЛ-6, обладает способностью стимулировать реакции, контролируемые Т-хелперами типа Th-2. Это дает основания предполагать, что иммунные реакции, опосредованные Th-2 хелперами, могут усиливаться или как минимум существенным образом изменяться под воздействием постоянного избыточного синтеза ИЛ-6 у пациентов с ожирением.

Глюкокортикоидная недостаточность может быть также одной из гормонзависимых причин развития или обострения бронхиальной астмы [24]. Глюкокортикоидные гормоны оказывают следующее влияние на состояние бронхов:

- повышают количество и чувствительность бета-адренорецепторов к адреналину и, следовательно, увеличивают его бронходилатирующий эффект;
- тормозят дегрануляцию тучных клеток и базофилов и выделение гистамина, лейкотриенов и других медиаторов аллергии и воспаления;
- являются физиологическими антагонистами бронхоконстрикторных веществ, тормозят продукцию эндотелина-1, обладающего бронхоконстрикторным и провоспалительным эффектом, а также вызывающего развитие субэпителиального фиброза;
- снижают синтез рецепторов, через которые осуществляется бронхосуживающее действие субстанции P;
- активизируют продукцию нейтральной эндопептидазы, разрушающей брадикинин и эндотелин-1;
- тормозят экспрессию адгезивных молекул (ICAM-1, E-селектина);
- уменьшают продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 β , 2, 3, 5, 6, 8, 12, 13, фактора некроза опухоли α) и активируют синтез цитокинов, обладающих противовоспалительным эффектом (интерлейкин-10);
- тормозят образование метаболитов арахидоновой кислоты – бронхоконстрикторных простагландинов;
- восстанавливают структуру поврежденного эпителия бронхов и подавляют секрецию бронхиальным эпителием воспалительного цитокина интерлейкина-8 и факторов роста (тромбоцитарных, инсулиноподобных, фибробластактивирующих и др.).

В связи с наличием вышеуказанных свойств глюкокортикоиды тормозят развитие воспаления в бронхах, снижают их гиперреактивность, оказывают противоаллергическое и антиастматическое действие. Напротив, глюкокортикоидная недостаточность может в ряде случаев лежать в основе развития бронхиальной астмы [24].

Возможны следующие механизмы формирования глюкокортикоидной недостаточности при бронхиальной астме [25]:

- нарушение синтеза кортизола в пучковой зоне коры надпочечников под влиянием длительной интоксикации, гипоксии;
- нарушение соотношения между основными глюкокортикоидными гормонами (уменьшение синтеза кортизола и увеличение кортикостерона, обладающего менее выраженными по сравнению с кортизолом противовоспалительными свойствами);
- повышенное связывание кортизола с транскортином плазмы и снижение, таким образом, свободной, биологически активной его фракции;
- уменьшение в бронхах количества или чувствительности мембранных рецепторов к кортизолу, что, естественно, уменьшает воздействие глюкокортикоидов на бронхи (состояние кортизолорезистентности);
- сенсibilизация к гормонам гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с продукцией IgE-антител к АКТГ и кортизолу;

■ повышение порога чувствительности клеток гипоталамуса и гипофиза к регулируемому воздействию (по принципу обратной связи) уровня кортизола в крови, что на начальных этапах заболевания приводит к стимуляции синтеза глюкокортикоидов корой надпочечников, а при прогрессировании бронхиальной астмы – истощению резервных возможностей глюкокортикоидной функции;

■ подавление глюкокортикоидной функции надпочечников вследствие длительного лечения больных глюкокортикоидными препаратами.

Глюкокортикоидная недостаточность способствует развитию воспаления в бронхах, их гиперреактивности и бронхоспазма, приводит к формированию кортикозависимости [26, 27].

Таким образом, данные современной литературы убедительно указывают на тот факт, что изменение уровня гормонов способно не просто оказывать влияние на бронхиальную астму, но и утяжелять ее течение. Данное влияние гормонов увеличивает количество случаев неконтролируемой бронхиальной астмы, что приводит к ухудшению качества жизни пациентов. Это необходимо учитывать в лечении пациентов с сопутствующими астме гормональными нарушениями. Вместе с тем данные о патогенетических механизмах влияния уровня гормонов на течение бронхиальной астмы требуют дальнейшего изучения с целью модернизации подходов к диагностике и лечению данного заболевания [28].



ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2011 г.: 17-19. Székely J, Pataki A. Recent findings on the pathogenesis of bronchial asthma. Part II. The role of hormonal predisposition, environmental influences and conditioning leading to bronchial asthma. *Acta Physiol Hung.* 2009 Sep; 96(3): 289-305.
2. Farha S, Asosingh K, Laskowski D et al. Effects of the Menstrual Cycle on Lung Function Variables in Women with Asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2009, 180: 304–310.
3. Студнева Н.А., Телешева Л.Ф. Влияние прогестерона, свободного эстриола на иммунологические показатели у женщин с бронхиальной астмой в период гестации. *Вестник ЮУрГУ*, 2010, 6: 100-104.
4. Lange P, Parner J, Prescott E, Suppli Ulrik S, Vestbo J. Exogenous female sex steroid hormones and risk of asthma and asthma-like symptoms: a cross sectional study of the general population. *Thorax*. 2001 Aug; 56(8): 613-616.
5. Melero Moreno C, López-Viña A, García-Salmones Martín M, Cisneros Serrano C, Jareño Esteban J, Ramirez Prieto MT; Grupo de Asma de Neumomadrid. Factors related with the higher percentage of hospitalizations due to asthma amongst women: the FRIAM study. *Arch Bronconeumol.* 2012 Jul; 48(7): 234-239.
6. Жолондз Н.Н., Воронина Н.В., Мамровская Т.П., Шукина М.П., Долгалева Н.С. Особенности течения бронхиальной астмы у подростков и юношей призывного возраста. *Дальневосточный медицинский журнал* 2011, 3: 57-59.
7. Мальцева Т.А., Колосов В.П., Пирогов А.Б., Чжоу С.Д., Перельман Ю.М. Результативность вариабельности уровней тиреотропного гормона в крови в оценке измененной реактивности бронхов у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень*, 2012, 46: 19-24.
8. Мальцева Т.А. Особенности функционального состояния тиреоидного статуса у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень*, 2012, 44: 117-123.
9. Мальцева Т.А., Колосов В.П., Пирогов А.Б. Состояние цитокинового статуса и его патогенетическое значение при тиреоидной недостаточности у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень*, 2013, 48: 22-27.
10. Попова Н.В., Бондарь И.А., Куделя Л.М. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у больных с заболеваниями щитовидной железы. *Сибирский медицинский журнал*, 2011, 26, 4(2): 179 - 182.
11. Стадников А.А., Дрёмова Е.Н. Состояние нейроэндокринной регуляции при формировании экспериментальной бронхиальной астмы и при лечебном воздействии периодической гипоксической гипобарической стимуляции. *Фундаментальные исследования*, 2011, 9: 299-303.
12. Демко И.В., Салмина А.Б., Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Каптюк Л.И. CD 38 Как маркер воспаления при бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*, выпуск, 2010, 61, 1: 22-25.
13. Богомолова И.К., Бишарова Г.И., Огнева Е.Ю. Закономерности сдвига гипофизарно-тиреоидной и надпочечниковой системы у детей с бронхиальной астмой. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*, 2004, 1, 2: 69–72.
14. Васильева Т.С. Взаимосвязь между ожирением и бронхиальной астмой. Здоровье – основа человеческого потенциала – проблемы и пути их решения, 2013, 8, 1: 353-355.
15. Lang Jason E, Holbrook Janet T, Robert A. Dixon Anne E. Et al. Obesity in Children with Poorly-Controlled Asthma: Sex Differences. *Pediatr Pulmonol.* 2013; 48(9): 847–856.
16. Лазуткина Е.Л., Музыченко Л.М., Цирендоржиев Д.Д., Ландышев Ю.С., Сидорова Л.Д. Патогенетическая значимость цитокинов при сочетании бронхиальной астмы и ожирения. *Вестник новых медицинских технологий* 2011 XVIII, 4: 202-203
17. Камаева И.А., Шапорова Н.Л. Возможные механизмы влияния патологии щитовидной железы на течение бронхиальной астмы. *Вестник современной клинической медицины*. 2012, 5, 2: 15 – 18.
18. Лазуткина Е.Л., Ландышев Ю.С., Цирендоржиев Д.Д., Ландышев С.Ю. Изменение спектра цитокинов в сыворотке крови у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести и формы заболевания. *Бюллетень*, 2012, выпуск 43: 13-18.
19. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on Asthma. *Arch Dis Child* 2006, 91: 334–339.
20. Цибулькина В.Н., Цибулькин Н.А. Бронхиальная астма и ожирение: совпадение или закономерность? *Практическая медицина*. 2011, 54: 36-41.
21. Раскина Е.В., Недельская С.Н. Лейкотриеновый путь воспаления при бронхиальной астме у детей и методы его коррекции. *Запорожский медицинский журнал*, 2011, 13: 111-113.
22. Гушин М.Ю., Голованова В.Е., Бархина Т.Г., Полынер С.А. Сравнительная характеристика клинических и морфологических аспектов у пациентов различного возраста при бронхиальной астме. *Фундаментальные исследования* 2011, 6: 49-53.
23. Мальцева Т.А., Колосов В.П., Пирогов А.Б. Влияние стероидных гормонов коры надпочечников на функциональное состояние гипоталамо-тиреоидной системы у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень*, 2012, выпуск 44: 41-45.
24. Мурзина Р.Р., Карунас А.С., Гатиятуллин Р.Ф. Фармакогенетика глюкокортикостероидного и В2-адренергических рецепторов при бронхиальной астме. *Медицинский вестник Башкортостана*, 2011, 6, 6: 125-131.
25. Титова Л.А. Оценка клинического течения бронхиальной астмы у женщин с сопутствующими гормональными нарушениями. *Вестник новых медицинских технологий*, 2011 XVIII, 2: 322-323.
26. Москаленко Е.Н., Победенная Г.П. Контроль бронхиальной астмы: всегда ли он достижим? *Запорожский медицинский журнал*, 2011, 13, 2: 133.
27. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии. *Казанский медицинский журнал* 2011, 92, 5: 676-684.