

ВЛИЯНИЕ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА (ТРЕНТАЛА) НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ СЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫМИ Т-ЛИМФОЦИТАМИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Проф. В. Г. Чернуский, проф. Н. Н. Попов, доц. О. Л. Говаленкова, доц. А. В. Летяго,
доц. В. Л. Кашина-Ярмак, доц. Е. М. Носова, А. Н. Попова

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

*На современном этапе развития проблемы в патогенезе бронхиальной астмы у детей все большее значение имеют провоспалительные цитокины сенсibilизированных Т-лимфоцитов ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β , уровень которых в сыворотке крови нарастает от легкого к тяжелому течению бронхиальной астмы. Имунная система осуществляет контроль антителами данных цитокинов, достоверность которого определяется при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Показано, что пентоксифиллин *in vitro* ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов сенсibilизированных Т-лимфоцитов в питательной среде 199, культивированных с липополисахаридными антигенами бронхов и легочной ткани. Исследования являются перспективными и имеют важное практическое значение к подходам лечения данной патологии.*

Ключевые слова: бронхиальная астма, провоспалительные цитокины, антитела, сенсibilизированные Т-лимфоциты, пентоксифиллин.

ВПЛИВ ПЕНТОКСИФІЛІНУ (ТРЕНТАЛУ) НА ПРОДУКЦІЮ ЦИТОКІНІВ СЕНСИБІЛІЗОВАНИМИ Т-ЛІМФОЦИТАМИ В РАЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ

Проф. В. Г. Чернуський, проф. М. М. Попов,
доц. О. Л. Говаленкова, доц. Г. В. Летяго,
доц. В. Л. Кашина-Ярмак, доц. О. М. Носова,
А. М. Попова

*На сучасному етапі розвитку проблеми в патогенезі бронхіальної астми в дітей все більшого значення мають прозапальні цитокини сенсibilізованих Т-лімфоцитів ФНО- α , ІЛ-4, ІЛ-1 β , рівень яких у сироватці крові наростає від легкого до важкого перебігу бронхіальної астми. Імунна система здійснює контроль антитілами цих цитокинів, достовірність якого визначається в разі середньотяжкого і важкого перебігу захворювання. Засвідчено, що пентоксифілін *in vitro* пригнічує продукцію прозапальних цитокинів сенсibilізованих Т-лімфоцитів у живильному середовищі 199, культивованих із ліпополісахаридними антигенами бронхів і легеневої тканини. Дослідження є перспективними й мають важливе практичне значення до підходів лікування цієї патології.*

Ключові слова: бронхіальна астма, прозапальні цитокини, антитіла, сенсibilізовані Т-лімфоцити, пентоксифілін.

THE EFFECT OF PENTOXIFYLLINE (TRENTAL) ON THE PRODUCTION OF CYTOKINES WITH SENSITIZED T-LYMPHOCYTES IN BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

V. G. Chernusky, M. M. Popov,
O. L. Govalenkova, G. V. Letyago,
V. L. Kashina-Yarmak, O. M. Nosova,
A. M. Popova

*At the present stage of the development of the problem in the pathogenesis of bronchial asthma, the proinflammatory cytokines of sensitized T-lymphocytes TNF- α , IL-4, IL-1 β are increasing in importance in the blood serum level from light to severe bronchial asthma. The immune system controls the antibodies of these cytokines, the reliability of which is determined by the moderate and severe course of the disease. It was shown that pentoxifylline *in vitro* inhibits the production of pro-inflammatory cytokines of sensitized T-lymphocytes in nutrient medium 199, cultured with lipopolysaccharide antigens of bronchi and lung tissue. Studies are promising and of great practical importance to approaches to the treatment of this pathology.*

Keywords: bronchial asthma, proinflammatory cytokines, antibodies, sensitized T-lymphocytes, pentoxifylline.

На современном этапе развития проблема бронхиальной астмы (БА) у детей рассматривается как хроническое аллергическое воспаление

в бронхолегочной системе, в патогенезе которого одно из ведущих значений отводится продукции сенсibilизированными Т-лимфоцитами

цитокинов под влиянием специфических гомологичных липополисахаридных антигенов бронхолегочной системы [1, 2, 9].

Воспалительный процесс является результатом действия медиаторов и цитокинов, секретируемых как резидентными, так и инфильтрированными клетками. Каждый из медиаторов вызывает характерный воспалительный процесс. Комплекс этих медиаторов вызывает бронхоспазм, гиперсекрецию и отек слизистой оболочки бронхов, что характерно именно для обострения БА. Некоторые медиаторы имеют специфический эффект, влияют на различные типы клеток. При наличии сенсибилизации действие антигена вызывает активацию специфических Т-лимфоцитов (Th_2), которые стимулируют синтез IgE В-клетками, а также через секрецию провоспалительных цитокинов привлекают к воспалительному процессу различные группы клеток. Сенсибилизированные Т-лимфоциты могут непосредственно усиливать рост, дифференцировку, активацию и выживание клеток, участвующих в воспалительной реакции, то есть предопределяют провоспалительный эффект в бронхолегочной системе у данного контингента детей. В настоящее время известны два типа Т-лимфоцитов (Th_1 и Th_2). Они отличаются по своему действию (антагонистические), ответственны за различные механизмы в иммунном ответе — существует их конкуренция. Оба типа этих клеток секретируют интерлейкин (ИЛ) — ИЛ-3 и гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Th_1 преимущественно продуцируют ИЛ-2, который стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и синтез гамма-интерферона, подавляющий активацию В-лимфоцитов и синтез IgE, а также фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α). Эти цитокины ответственны за развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа. Подтип Th_2 продуцирует и секретирует ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13. Действие Th_2 через эти цитокины В-лимфоцитов, тучные клетки и эозинофилы вызывает характерный для БА хронический аллергический воспалительный процесс [2, 3, 8, 9].

В последнее время в патогенезе БА у детей большую роль исследователи уделяют гипер-

продукции сенсибилизированными Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов — ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-1 β . Повышение их уровня зарегистрировано у всех исследуемых детей, больных БА, и коррелирует с тяжестью течения заболевания [1].

Регуляция продукции цитокинового каскада эффекторными клетками по физиологическим механизмам осуществляется самой иммунной системой, через антительный контроль ее гуморальным звеном [3, 8, 11].

Гиперпродукция провоспалительных цитокинов сенсибилизированными Т-лимфоцитами закономерно попадает под иммунологический контроль организма путем выработки на них антицитокиновых аутоантител, и их высокие титры к ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-1 β указывают на их непосредственное участие в патогенезе БА у детей [11].

В связи с изложенным поиск препаратов, направленных на ингибирование выработки провоспалительных цитокинов сенсибилизированными Т-лимфоцитами, является актуальным и востребованным как для науки, так и для практического здравоохранения.

Цель работы — изучить влияние пентоксифиллина (трентала) на продукцию цитокинов сенсибилизированными Т-лимфоцитами при БА у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 228 детей, больных БА в периоде обострения, в возрасте от 5 до 14 лет, средний возраст — $(11,6 \pm 1,5)$ лет. Диагноз заболевания устанавливали согласно классификации, принятой съездом педиатров и утвержденной Приказом МЗ Украины от 08.10.2013 г. № 868. С неаллергической формой БА обследовано 82 (36,0 %) ребенка, аллергической (атопической) — 76 (33,3 %) и смешанной — 70 (30,7 %) детей. Контрольную группу составили 25 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет.

Количественный уровень цитокинов (ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β) в сыворотке крови больных детей определяли иммуноферментным методом с помощью стандартных тест-систем «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург).

Уровень аутоантител к цитокинам ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-1 β определяли в реакции фотометрического определения аутоантител в сыворотке крови к цитокинам Т-лимфоцитов, предварительно инкубированных с липополисахаридными антигенами трахеи, бронхов и легочной ткани, по методу В. В. Квирикадзе, разработанному в ГИСК им. Тарасевича (г. Москва) [4].

Лимфоциты из крови детей, больных БА, выделяли по методу Е. Ф. Чернушенко [12].

Достоверность различий определялась по t-критерию Стьюдента. Различия показателей считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определялся уровень цитокинов ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β в сыворотке крови больных и здоровых детей (табл. 1).

Уровень цитокинов в сыворотке крови у детей с тяжелым течением БА достоверно отличается от такового в группе здоровых детей и детей с легким течением БА. Следует отметить отсутствие достоверных отличий уровня цитокинов ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-1 β в сыворотке крови у детей со среднетяжелой и тяжелой степенью БА. Это может быть связано с контролем иммунной системой повышенного уровня продукции данных провоспалительных цитокинов в организме детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА, тогда как низкие уровни ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-1 β в сыворотке крови у детей с легким персистирующим течением БА свидетельствуют о неопределяющей

роли данных цитокинов в патогенезе легкого персистирующего течения БА. ФНО- α и ИЛ-1 β в норме играют фундаментальную физиологическую роль в иммунорегуляции, но в некоторых случаях способны оказывать патологическое действие, принимая участие в развитии и прогрессировании хронического аллергического воспаления в бронхолегочной системе, микрососудистой гиперкоагуляции, гемодинамических нарушений при различных заболеваниях как инфекционной, так и неинфекционной природы. Кроме того, ФНО- α и ИЛ-1 β участвуют в регуляции апоптоза (регулируемая гибель) клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы при БА у детей.

В целом ФНО- α и ИЛ-1 β проявляют многочисленные системные и локальные эффекты, многие из которых могут играть важную роль в патогенезе БА у детей. Несомненный интерес представляют данные о тесной связи между ФНО- α и ИЛ-1 β и неоптерином в отношении образования оксида азота и развития апоптоза клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы при БА у детей. ФНО- α и ИЛ-1 β усиливают образование метаболитического предшественника неоптерина — тетрагидробиоптерина, который участвует в образовании оксида азота. В свою очередь, неоптерин стимулирует экспрессию гена NOS₂ и синтез оксида азота в сосудах клеток альвеолярной ткани легкого посредством активации фактора транскрипции NF- κ B, стимулирует образование ФНО- α моноцитами

Таблица 1

Уровень цитокинов в сыворотке крови у детей, больных БА, в зависимости от тяжести течения заболевания в периоде обострения и у здоровых лиц ($M \pm m$), пг/мл

Степень тяжести БА	ФНО- α	ИЛ-4	ИЛ-1 β
Легкая (n = 82)	61,3 \pm 12,4 Ex = 0,28	73,4 \pm 13,2* Ex = 0,18	56,9 \pm 7,6 Ex = 0,23
Среднетяжелая (n = 76)	196,5 \pm 25,3*# Ex = 0,31	178,6 \pm 19,7*# Ex = 0,35	169,4 \pm 14,6*# Ex = 0,19
Тяжелая (n = 70)	208,8 \pm 21,2*# Ex = 0,23	184,7 \pm 23,5*# Ex = 0,41	173,5 \pm 22,3*# Ex = 0,25
Здоровые дети (n = 25)	23,6 \pm 3,7	26,4 \pm 2,8	34,2 \pm 3,4

Примечания: $p < 0,05$; * — по сравнению со здоровыми детьми; # — с легким течением БА; Ex — показатель нормальности распределения выборки (Ex = 0).

и сосудистыми гладкомышечными клетками. Кроме того, неоптерин, как и ФНО- α и ИЛ-4, обладает способностью индуцировать клеточный апоптоз [3, 8]. ИЛ-4 продуцируется активированными Т-клетками (Тх-тип 2) и является необходимым компонентом для продукции Ig E. Это своего рода фактор роста для Т-клеток. Следует также отметить, что ИЛ-4 повышает адгезивность эндотелия для разного рода клеток, что является типичным в ходе развития аллергических реакций при БА у детей. Повышенная продукция ИЛ-4 мононуклеарами и сенсibilизированными Т-лимфоцитами детей, больных БА, коррелирует с повышением цАМФ-диэстеразной активности. Соответственно, ингибитор фосфодиэстеразы достоверно повышает продукцию ИЛ-4 в культуре мононуклеаров и Т-лимфоцитов детей, больных БА, параллельно повышению внутриклеточного уровня цАМФ. По данным

наших исследований, содержание ИЛ-4 в крови детей, больных БА, коррелирует с периодом обострения и длительностью заболевания. Повышенная способность продуцировать ИЛ-4 сенсibilизированными Т-лимфоцитами у данного контингента детей связана с наследственно обусловленным дефицитом CD8-супрессоров, что способствует повышению и пролонгированию продукции IgE у детей с БА.

При обосновании иммунопатологической роли цитокинов ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-1 β сенсibilизированных Т-лимфоцитов в развитии БА у детей учитывали, что любой стрессовый агент в условиях антигенности, авидности и аффинности должен попадать под иммунологический контроль организма. С учетом этого проведено иммунологическое исследование 228 детей, больных БА, и 25 здоровых (табл. 2).

Независимо от клинической формы БА у детей имеют место аутоиммунные реакции,

Таблица 2

Данные количественного определения аутоантител к ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-1 β в крови детей в зависимости от степени тяжести течения БА в периоде обострения ($X \pm Sx$), усл. ед.

Клиническая форма	Степень	Количество больных	Количество аутоантител в крови		
			ФНО- α	ИЛ-4	ИЛ-1 β
Неаллергическая (n = 82)	Легкая	28	0,125 \pm 0,017* Ex = 0,23	0,092 \pm 0,004* Ex = 0,28	0,106 \pm 0,012* Ex = 0,26
	Среднетяжелая	30	0,246 \pm 0,023*# Ex = 0,18	0,162 \pm 0,032*# Ex = 0,15	0,224 \pm 0,028*# Ex = 0,19
	Тяжелая	24	0,438 \pm 0,044*# Ex = 0,20	0,253 \pm 0,038*# Ex = 0,25	0,367 \pm 0,034 Ex = 0,23
Смешанная (n = 70)	Легкая	24	0,159 \pm 0,024* Ex = 0,17	0,160 \pm 0,019*# Ex = 0,14	0,112 \pm 0,014* Ex = 0,18
		22	0,285 \pm 0,036*# Ex = 0,24	0,298 \pm 0,028*# Ex = 0,19	0,274 \pm 0,048*# Ex = 0,27
	Тяжелая	24	0,382 \pm 0,047*# Ex = 0,28	0,396 \pm 0,052*# Ex = 0,36	0,425 \pm 0,046*# Ex = 0,33
		22	0,267 \pm 0,048*# Ex = 0,33	0,586 \pm 0,073*# Ex = 0,29	0,284 \pm 0,032*# Ex = 0,28
Атопическая (n = 76)	Легкая	30	0,102 \pm 0,012* Ex = 0,22	0,172 \pm 0,027* Ex = 0,17	0,095 \pm 0,012* Ex = 0,23
		24	0,194 \pm 0,025*# Ex = 0,18	0,384 \pm 0,062*# Ex = 0,16	0,142 \pm 0,023* Ex = 0,14
	Среднетяжелая	24	0,194 \pm 0,025*# Ex = 0,18	0,384 \pm 0,062*# Ex = 0,16	0,142 \pm 0,023* Ex = 0,14
		22	0,267 \pm 0,048*# Ex = 0,33	0,586 \pm 0,073*# Ex = 0,29	0,284 \pm 0,032*# Ex = 0,28
	Тяжелая	22	0,267 \pm 0,048*# Ex = 0,33	0,586 \pm 0,073*# Ex = 0,29	0,284 \pm 0,032*# Ex = 0,28
		22	0,267 \pm 0,048*# Ex = 0,33	0,586 \pm 0,073*# Ex = 0,29	0,284 \pm 0,032*# Ex = 0,28
Здоровые дети (n = 25)			0,042 \pm 0,008	0,033 \pm 0,006	0,029 \pm 0,004

Примечания: $p < 0,05$; * — по сравнению со здоровыми детьми; # — по сравнению с легким течением БА; Ex — показатель нормальности распределения выборки (Ex = 0).

направленные на ингибирование продукции цитокинов Т-лимфоцитов (табл. 2). Количественное определение аутоантител к ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-1 β в сыворотке крови у детей, больных БА, в периоде обострения, показало увеличение уровня аутоантител от легкого к тяжелому течению БА, что указывает на непосредственное участие ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-1 β в патогенезе БА и их контроль со стороны иммунологической системы организма.

Участие ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-1 β в развитии и прогрессировании БА у детей имеет важное практическое значение для разработки новых подходов к лечению этой патологии.

Развивая это положение, нами проведено исследование на антицитокиновую активность *in vitro* препарата производного метилксантинового ряда — пентоксифиллина (трентала) у 51 ребенка, больного БА, из них 29 детей со среднетяжелым, 22 с тяжелым течением заболевания в возрасте от 5 до 14 лет в периоде обострения и 25 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет, составивших контрольную группу.

Т-лимфоциты, полученные из 5 мл венозной крови детей, больных БА, и интактные, полученные от здоровых детей, инкубировали в питательной среде 199 в течение 24 ч при 37°C в стерильных флаконах. В одни флаконы, содержащие 0,3 мл Т-лимфоцитов и 10 мл питательной среды 199, в качестве митогена добавляли гомологичные липополисахаридные антигены бронхов и легочной ткани из расчета

0,03 г/л, соответственно. В другие стерильные флаконы к инкубированным в питательной среде 199 к Т-лимфоцитам наряду с данными антигенами добавляли 2 % раствор пентоксифиллина из расчета 0,05 мл на 1 мл питательной среды 199. Через 24 ч инкубации содержимое флаконов осаждали центрифугированием при 3000 об./мин в течение 10 мин, после чего надосадочную жидкость центрифугировали 20 мин при 1300 об./мин. Надосадочную жидкость концентрировали, затем диализовали 12 ч против дистиллированной воды и 12 ч против среды Игла-МЭМ и использовали в различных иммунологических тестах.

В качестве контроля во всех исследованиях использовали надосадочную жидкость от инкубированных без антигенов Т-лимфоцитов здоровых детей.

Для определения ингибирующей способности препарата пентоксифиллина на продукцию цитокинов сенсibilизированными Т-лимфоцитами, культивированные с гомологичными липополисахаридными антигенами бронхолегочной системы в питательной среде 199, выявляли по определению уровня аутоантител в сыворотке крови детей, больных БА, в периоде обострения к цитокинам Т-лимфоцитов в надосадочной жидкости с использованием метода количественного определения аутоантител в плазме крови (табл. 3).

У детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА определяются положительные значения

Таблица 3

Количество аутоантител к цитокинам Т-лимфоцитов, активированных бронхолегочными антигенами без добавления пентоксифиллина и с его добавлением, в крови детей, больных БА, в периоде обострения ($X \pm Sx$)

Течение БА	Количество детей	Антиген			
		бронхов	легочной ткани	бронхов + пентоксифиллин	легочной ткани + пентоксифиллин
Среднетяжелое (III степень)	29	0,232 \pm 0,036* Ex = -0,53	0,316 \pm 0,043* Ex = -0,42	0,028 \pm 0,003 Ex = 0,39	0,034 \pm 0,007 Ex = 0,48
Тяжелое (IV степень)	22	0,317 \pm 0,043* Ex = 0,37	0,436 \pm 0,062* Ex = 0,41	0,035 \pm 0,006 Ex = 0,45	0,049 \pm 0,008 Ex = 0,36
Здоровые дети	25	0,023 \pm 0,003	0,035 \pm 0,007	0,021 \pm 0,004	0,033 \pm 0,005

Примечания: * — $p < 0,05$; достоверно при сравнении с показателем группы здоровых детей; Ex — показатель нормальности распределения выборки (Ex = 0).

аутоантител к цитокинам Т-лимфоцитов, культивированных с липополисахаридными антигенами бронхов и легочной ткани (см. табл. 3). Определение аутоантител в сыворотке крови у этих детей к цитокинам Т-лимфоцитов, культивированных с липополисахаридными антигенами бронхов и легочной ткани с добавлением в питательную среду 199 в начале инкубации 2 % раствора пентоксифиллина, выявили отрицательные значения аутоантител к цитокинам сенсibilизированных Т-лимфоцитов. Это подтверждает ингибирующий эффект пентоксифиллина *in vitro* на продукцию цитокинов в питательную среду 199 сенсibilизированными Т-лимфоцитами, полученными от детей, больных БА, в периоде обострения.

Механизм такого ингибирующего эффекта продукции цитокинов сенсibilизированными Т-лимфоцитами детей, больных БА, по-видимому связан с блокирующим действием пентоксифиллина, высокомолекулярных форм фосфодиэстеразы и накоплением цАМФ в сенсibilизированных Т-лимфоцитах [5, 6, 7, 10].

ВЫВОДЫ

1. При БА у детей в периоде обострения повышаются уровни провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-1 β в сыворотке крови, нарастающих от легкого к тяжелому течению заболевания.

2. Иммунная система у детей, больных БА, осуществляет антительный контроль провоспалительных цитокинов, достоверность которого определяется при среднетяжелом и тяжелом течении БА.

3. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА отмечается повышенный уровень аутоантител к цитокинам сенсibilизированных Т-лимфоцитов, активированных липополисахаридными антигенами бронхов и легочной ткани.

4. Пентоксифиллин *in vitro* ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-1 β сенсibilизированными Т-лимфоцитами, культивируемые с липополисахаридными антигенами бронхов и легочной ткани, тем самым выключая их из патогенеза заболевания, что подтверждается отрицательным значением аутоантител к ним.

5. Все перечисленное дает основание для включения в разработанную сочетанную схему терапии БА у детей препарата производного метилксантинового ряда пентоксифиллина (трентала), особенно у детей со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.

6. Данное исследование является *перспективным* для лечения детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА, так как приводит к подавлению провоспалительных цитокинов у данного контингента детей.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Борисова Т. В. Цитокины: участие в патогенезе и перспективы лечебного применения при бронхиальной астме / Т. В. Борисова, А. В. Караулов, С. И. Сокурченко // Клиническая практика. — 2010. — № 2. — С. 81–87.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) / под ред. А. С. Белевского. — М. : Российское респираторное общество, 2015. — 148 с.
3. Караулова А. В. Клиническая иммунология : монография / А. В. Караулова. — М. : Медицина, 2002. — 651 с.
4. Количественное определение антител в крови : методические рекомендации МЗ СССР, ГИСК им. Л. В. Тарасевича / сост. В. В. Квирикадзе [и др.]. — М. : Медицина, 1984. — С. 1–9.
5. Кришка М. Пентоксифиллин — фармакодинамически разностороннее вещество / М. Кришка, В. Кристова, П. Турчани // Slovaco farma revue. — 1998. — Т. VIII, № 2. — С. 41–46.
6. Куба Д. Влияние пентоксифиллина на иммунную систему / Д. Куба // Slovaco farma revue. — 1996. — Т. VI, № 1. — С. 16–19.
7. Сидорова Л. Д. Применение дезагрегантов в комплексной терапии бронхиальной астмы / Л. Д. Сидорова, Н. П. Цомникова, А. С. Логвиненко // Клиническая медицина. — 2002. — № 11. — С. 47–49.

8. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей / И. И. Балаболкин, И. Е. Смирнов, В. А. Булгакова [и др.] // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2006. — № 1. — С. 26–35.
9. Спонтанная и индуцированная продукция цитокинов лейкоцитами периферической крови у больных бронхиальной астмой в стадии обострения / А. В. Караулов, Н. Ю. Анисимов, Ю. И. Должикова [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. — 2010. — № 4. — С. 93–96.
10. Спонтанный и липополисахаридиндуцированный синтез цитокинов клетками крови человека в норме и при аллергопатологии / Е. Г. Исаченко, Т. И. Виткина, С. А. Геронина, Е. В. Бердышев // Иммунология. — 1999. — № 5. — С. 37–39.
11. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические исследования в клинике / Е. Ф. Чернушенко, К. С. Когосова. — Киев : Здоров'я, 1978. — 160 с.
12. Bradding P. Human mast cell cytokines / P. Bradding // Clin. Exp. Allergy. — 1996. — Vol. 26. — P. 13–19.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН ХМАПО ПЛАТНИХ ЦИКЛІВ СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ Й УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРІВ НА 2018 РІК

КАФЕДРА ЕНДОСКОПІЇ ТА ХІРУРГІЇ

Зав. кафедри проф. Велігоцький О. М. _____ **тел.: 725-08-44; 725-09-22**

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія

(для ендоскопістів, хірургів) 24.05–22.06

Хірургія. Випуск 2018 р. 03.09–31.12

Лапароскопічна хірургія гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

(для хірургів, ендоскопістів, гастроентерологів) 04.09–03.10

Ендоскопічні транспапільярні втручання (для ендоскопістів, хірургів) 09.10–08.11

КАФЕДРА ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ ТА ДИТЯЧОЇ ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ

Зав. кафедри проф. Гарюк Г. І. _____ **тел.: 704-16-16**

Отоларингологія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорії) 29.11–27.12

Отоларингологія (для лікарів, які підтверджують

звання лікаря-спеціаліста) 29.10–27.11

КАФЕДРА ОФТАЛЬМОЛОГІЇ

Зав. кафедри проф. Дьомін Ю. А. _____ **тел.: 700-54-64**

Офтальмологія. Випуск 2018 р. 03.09–31.12

Офтальмологія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорії) 16.10–14.11

КАФЕДРА ПРОМЕНЕВОЇ ДІАГНОСТИКИ

Зав. кафедри проф. Шармазанова О. П. _____ **тел.: 751-11-81**

Комп'ютерна томографія (для рентгенологів, хірургів,

невропатологів, ортопедів-травматологів, нейрохірургів) 04.09–03.10

Магнітно-резонансна томографія в діагностиці захворювань

різних органів і систем (для рентгенологів, невропатологів,

нейрохірургів, ортопедів-травматологів) 07.11–06.12

Інтервенційна радіологія (для рентгенологів, хірургів,

онкологів, ендоскопістів, урологів) 19.11–03.12