

УДК 616.248-085+616.36-002:612.017.1

Ю. Ю. Чумак

**ДИНАМІКА ВМІСТУ ЕЙКОЗАНОЇДІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ,
ПОЄДНАНОЮ З ХРОНІЧНИМ НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ,
НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ**

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

**ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ЭЙКОЗАНОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ
С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, СОЧЕТАННОЙ С ХРОНИЧЕСКИМ
НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ, ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ВАРИАНТАХ ЛЕЧЕНИЯ**

Ю. Ю. Чумак

Резюме

В статье рассматриваются особенности динамики лейкотриена B₄ (LTB₄) и тромбоксана B₂ (TxB₂) у пациентов с обострением бронхиальной астмы (БА) и БА, сочетанной с хроническим неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) на фоне лечения. У больных БА, сочетанной с НАСГ, после лечения обострения БА уровни LTB₄ и TxB₂ в сыворотке крови и моче больных были повышенными более существенно, чем у пациентов без такого сочетания. Проведение комплексного лечения с добавлением пентоксифиллина у пациентов с БА, сочетанной с НАСГ, позволило снизить уровни исследованных эйкозаноидов по сравнению с больными, которые его не получали. Добавление к лечению препарата ω-3 ПНЖК пациентам с целью медицинской реабилитации, позволило достичь более значительного снижения содержания LTB₄ и TxB₂ в сыворотке крови, что увеличило их выведение с мочой, у больных БА, сочетанной с НАСГ, которым реабилитация не проводилась.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хронический неалкогольный стеатогепатит, эйкозаноиды, пентоксифиллин, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Укр. пульмонолог. журнал. 2015, № 1, С. 49–52.

Чумак Юлія Юр'івна

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Кафедра внутрішньої медицини з основами пульмонології

Аспірант

Тел. 38 050 723-61-61, e-mail: yul4a02@mail.ru

**EICOSANOID LEVELS IN PATIENTS WITH ASTHMA,
COMBINED WITH CHRONIC NON-ALCOHOLIC
STEATOHEPATITIS ON DIFFERENT TREATMENT
OPTIONS**

Yu. Yu. Chumak

Abstract

The concentrations of leukotriene B₄ (LTB₄) and thromboxane B₂ (TxB₂) were studied in patients with acute exacerbation of asthma (A) and chronic non-alcoholic steatohepatitis (NASH) during the treatment. In patients with A combined with NASH, after resolution of asthma exacerbation LTB₄ and TxB₂ serum and urine levels were higher than in A alone patients. The complex treatment which included pentoxifylline in patients with A and NASH combination led to reduction of studied eicosanoid levels. Treatment with omega-3 polyunsaturated fatty in the course of medical rehabilitation, resulted in more significant reduction of LTB₄ and TxB₂ in serum and their higher urine excretion in A/NASH patients.

Key words: asthma, chronic non-alcoholic steatohepatitis, eicosanoids, pentoxifylline, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Ukr. Pulmonol. J. 2015; 1:49–52.

Yulia Yu. Chumak

SO «Lugansk state medical university»

Department of internal medicine and pulmonology

tel. 38 050 723-61-61, e-mail: yul4a02@mail.ru

Поширеність (за даними ВООЗ — до 7–15 % дорослого населення або 2 млн чоловік старше 15 років), тяжкість перебігу дозволяють віднести бронхіальну астму (БА) до найважливіших проблем сучасної пульмонології [8, 10]. За оцінками фахівців істотну роль у неконтрольованому перебігу захворювання відіграє супутня патологія [5]. У клінічній практиці достатньо часто зустрічається поєднання БА і захворювань шлунково-кишкового тракту, зокрема хронічного неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). НАСГ — це одна з форм неалкогольного жирового ураження печінки, яка характеризується поряд із стеатозом запально-некротичними процесами в тканині цього органа [9].

У патогенезі обох захворювань важливу роль відіграють порушення продукції ейкозаноїдів. Ейкозаноїди — це сполуки, які утворюються з ейкоза- (20 С)-полієнових жирних кислот. Вони поділяються на: простаноїди, до яких належать простагландини, простацикліни, тромбоксани та лейкотрієни. Залежно від назви ферментів, які каталізують першу стадію перетворення поліненасиченої жирної кислоти (ПНЖК) — арахідонової кислоти (АК), у першу чергу виділяють: продукти циклооксигеназного шляху перетворення ПНЖК — простагландини і

тромбоксани і продукти ліпооксигеназного шляху — лейкотрієни [3, 4, 11]. Продукти перетворення АК — лейкотрієни, простагландини та тромбоксани мають потужні біологічні ефекти та можуть впливати на перебіг патологічних процесів, зокрема виявляють протромботичну, проагрегантну, прозапальну та вазоконстрикторну дію. Встановлено, що ω-3 ПНЖК здатні конкурентно заміщувати у фосфоліпідах клітинних мембран АК [12]. Накопичується все більше доказів, що рецептори, які активуються проліфераторами пероксисом (PPAR), зокрема ω-3 ПНЖК, мають плейотропні властивості: регулюють ліпідний обмін, запобігають розвитку запалення [13], утворенню тромбів, порушенням серцевого ритму [14].

Крім того, ω-3 ПНЖК мають гіпотензивну й антиаритмічну дію, знижуючи чутливість до агоністів адренорецепторів. Однак, багато питань, що стосуються механізмів впливу ω-3 ПНЖК на вміст деяких ейкозаноїдів при БА, поєднаній з НАСГ, залишаються остаточно не з'ясованими.

Протизапальна та антифіброзуюча дія пентоксифіліну у пацієнтів із захворюваннями печінки створює підстави для можливості його застосування у пацієнтів із БА, поєднаною з НАСГ [15, 16].

Мета роботи: вивчити динаміку вмісту лейкотрієну B_4 (LTB_4) та тромбоксану B_2 (TxB_2) у сироватці крові та сечі хворих на БА, поєднану з НАСГ, при додаванні до препаратів пентоксифіліну в період загострення БА та препарату ω -3 ПНЖК — на етапі медичної реабілітації.

Дослідження виконувалось відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом теми НДР «Клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, їх лікування та прогнозування перебігу» (№ держ. реєстрації 0109U002725).

Матеріал та методи дослідження

Під спостереженням знаходились 78 хворих на БА у середньому віці ($34,5 \pm 3,2$) р., що лікувались на базі алергологічного відділення Луганської обласної клінічної лікарні протягом 2011–2013 рр. Серед хворих чоловіків було 36 (46 %), жінок — 42 (54 %).

У 30 пацієнтів (I група) було діагностовано загострення БА середньотяжкого перебігу та у 48 осіб (II група) — загострення БА, поєднаної з НАСГ. Діагноз БА та НАСГ виставлявся на підставі комплексного клінічного, лабораторного та інструментального обстеження хворих. За наявності в крові хворих на БА маркерів вірусів гепатитів В та С або факту зловживання алкоголем вони виключалися з подальшого дослідження. Для розробки референтної норми всіх вивчених показників були досліджені 25 практично здорових осіб такого ж віку та статі.

Хворі II групи відповідно до варіанту лікування були розподілені на дві підгрупи — II-а, в яку увійшли 25 осіб та II-б — 23 пацієнти. Усі хворі II-а підгрупи у період загострення БА отримували лікування згідно існуючим протоколам (наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.) [6] та наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 [7] (сорбенти та гепатопротектори), яке ми позначали як «базисне». Пацієнти II-б підгрупи поряд із базисним лікуванням додатково отримували пентоксифілін (таблетки «Агапурін-ретард») у дозі 400 мг 1 раз на добу у період загострення БА. Цей варіант лікування був позначений як «комплексне». Після виписки із стаціонару на етапі медичної реабілітації хворим II-б підгрупи до базисних засобів додавали лікарський засіб омега-3 ПНЖК (препарат «Епадол») по 2 капсули по 0,5 г 4 рази на добу протягом місяця.

У хворих на БА, поєднану з НАСГ, вивчали динаміку рівня ейкозаноїдів (LTB_4 та TxB_2) у сироватці крові та сечі за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ELISA kit (Enzo Life Sciences, USA) при надходженні до стаціонару, виписці та через 1 місяць диспансерного нагляду.

Математична обробка отриманих даних виконувалась на IBM-сумісній EOM Pentium II 450 Intel MMX Technology із використанням ліцензійних програм «Microsoft Excel» і «Statistica», розрахованих на статистичну обробку медичної інформації — пакет Mathcad 7 Professional (Math Soft Inc.1997).

Результати та їх обговорення

У всіх пацієнтів, що лікувались в алергологічному стаціонарі, після проведеного лікування загострення БА спостерігалось поліпшення загального стану, зменшен-

ня проявів респіраторного синдрому у вигляді зникнення нападів ядухи, зменшення задишки при фізичному навантаженні, зменшення частоти, тривалості епізодів кашлю та кількості відхаркуваного мокротиння.

У період загострення у сироватці крові рівень LTB_4 у хворих на БА перевищував норму у 8,8 разів ($P < 0,001$). На тлі загальноприйнятого лікування загострення БА у пацієнтів I групи було досягнуте зменшення вмісту LTB_4 з ($3042,6 \pm 516,3$) пг/мл при надходженні до стаціонару до ($2767,3 \pm 412,8$) пг/мл — при виписці, але його вміст продовжував бути вищим за аналогічний у здорових осіб ($345,3 \pm 37,6$ пг/мл) у 8 разів; $P < 0,001$ (рис. 1).

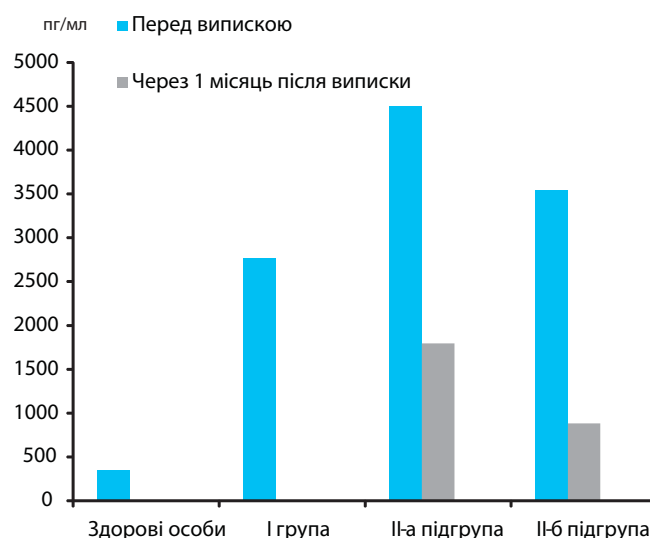


Рис. 1. Вміст LTB_4 у сироватці крові досліджених пацієнтів на тлі лікування.

Рівень TxB_2 у сироватці крові хворих I групи до лікування був вищим за референтну норму у 10 разів ($P < 0,001$) і становив ($1503,2 \pm 84,4$) пг/мл. Після проведеного лікування загострення БА тільки регламентованими засобами вміст TxB_2 знизився до ($1118,3 \pm 102,8$) пг/мл та продовжував вірогідно перевищувати референтну норму ($145,3 \pm 17,6$) у 7,7 рази; $P < 0,001$ (рис. 2).

У сечі пацієнтів I групи рівень LTB_4 у період загострення був у 2 рази вищим за норму, а перед випискою підвищився, в середньому, у 1,7 рази ($P < 0,01$) від попереднього, та був більшим за такий у практично здорових осіб у 3,5 рази ($P < 0,001$).

Концентрація TxB_2 у сечі пацієнтів цієї групи у період загострення БА була у 2,7 рази вірогідно вище, ніж в нормі, а перед випискою також збільшувалася, перевищувала аналогічну у практично здорових осіб ($114,8 \pm 9,3$) пг/мл у 4,4 рази ($P < 0,001$).

У осіб II-а та II-б підгруп вміст LTB_4 та TxB_2 у сироватці крові та сечі на початку лікування був порівняним між собою.

У пацієнтів II-а підгрупи вміст LTB_4 у період загострення був вищим за аналогічний в I групі в 1,7 рази ($P < 0,01$), перед випискою знизився до ($4498,5 \pm 320,2$) пг/мл та перебільшував аналогічний в I групі у 1,6 рази ($P < 0,05$), що пояснювалось сполученням БА у цих хворих із НАСГ, який теж є хронічним запальним процесом і супроводжується порушенням цілісності мембран гепатоцитів [9].

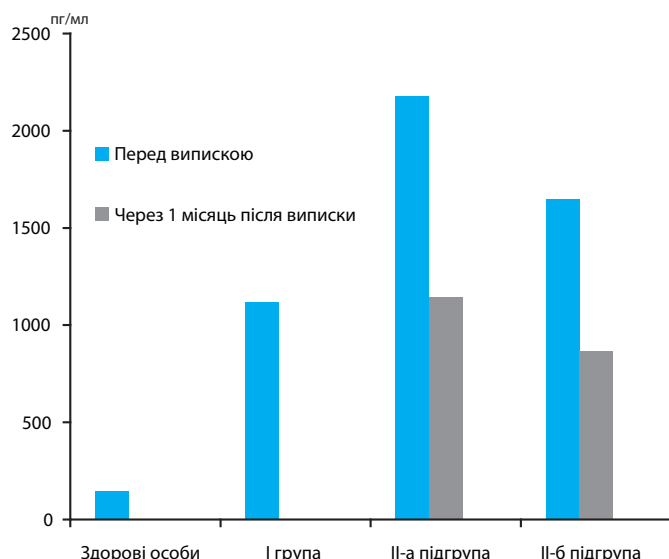


Рис. 2. Вміст TxB_2 у сироватці крові досліджених пацієнтів на тлі лікування.

У хворих II-б підгрупи рівень LTB_4 зменшився від початкового до ($3543,2 \pm 170,1$) пг/мл та залишився майже в 10 разів вищим за норму ($P < 0,001$) та у 1,3 рази — вищим за аналогічний в I групі. При порівнянні цього показника із таким в II-а підгрупі вміст LTB_4 виявився нижчим за нього, у середньому, у 1,3 рази ($P < 0,05$), що, очевидно, пов'язано із додатковим впливом пентоксифіліну — неселективного інгібітору фосфодіестерази, який має протизапальну дію [15, 16].

Концентрація TxB_2 у сироватці крові пацієнтів II-а підгрупи на початку дослідження була вищою за норму у 25,3 рази ($P < 0,001$) та за аналогічну в I групі — у 2,4 рази, а після лікування загострення знизилася до ($2175,6 \pm 171,8$) пг/мл і продовжувала перевищувати аналогічний рівень хворих I групи у 1,9 рази ($P < 0,01$) та рівень здорових — у 14,9 рази. В осіб II-б підгрупи вміст TxB_2 зменшувався від попереднього суттєвіше — до ($1650,2 \pm 135,8$) пг/мл, що пояснювалося антиагрегантною та протизапальною дією пентоксифіліну [13], але норми не досягав і зберігався вищим за неї у 1,5 рази ($P < 0,05$).

Рівень вказаних ейкозаноїдів в сечі хворих обох підгруп продовжував зростати, більш суттєво — в II-б підгрупі.

Через 1 місяць диспансерного нагляду у хворих II-б підгрупи вміст LTB_4 у сироватці крові пацієнтів значно знизився — у 1,88 рази до ($881,1 \pm 92,8$) пг/мл, що очевидно, відображувало позитивну дію препарату ω -3 ПНЖК на зменшення продукції цього ейкозаноїду [1, 2, 4], але все ж таки перевищував референтні значення у 2,6 рази ($P < 0,01$).

У хворих II-а підгрупи концентрація LTB_4 у сироватці крові залишилася значно вищою — ($1796,3 \pm 217,5$) пг/

мл або у 2 рази порівняно з особами II-а підгрупи ($P < 0,01$).

Вміст LTB_4 в сечі досліджених II-б підгрупи через місяць диспансерного нагляду був у 1,9 рази вищим за попередній та у 1,7 рази — вищим за аналогічний в II-а підгрупі.

Рівень TxB_2 у сироватці крові пацієнтів II-б підгрупи вірогідно знизився від попереднього у 1,9 рази, був менше за його показник в II-а підгрупі також у 1,9 рази ($P < 0,01$), але продовжив перевищувати аналогічний у здорових осіб у 6 разів ($P < 0,001$). Така динаміка ейкозаноїдів на тлі проведення медичної реабілітації із додаванням ω -3 ПНЖК відображала їх протизапальну дію [2].

Концентрація TxB_2 у сечі пацієнтів II-б підгрупи наприкінці 1 місяця нагляду також була вищою за вихідний показник у 2 рази та вірогідно більшою за такий в II-а підгрупі — у 1,55 рази, що підтверджує більшу ефективність комплексного лікування перед базисним та доцільність проведення медичної реабілітації хворих із БА в поєднанні з НАСГ за допомогою препарату ω -3 ПНЖК.

Значне зменшення прозапальних факторів — LTB_4 та TxB_2 у сироватці крові досліджених пацієнтів поряд із їх збільшеним виведенням із сечею сприятиме більш ефективному досягненню астма-контролю при БА, поєднаній з НАСГ.

Висновки

1) У сироватці крові хворих із загостренням БА середньотяжкого перебігу, поєднаної з НАСГ, відзначається збільшення вмісту LTB_4 у 1,9 разів та TxB_2 — у 2,4 рази порівняно з хворими на БА без НАСГ, поряд із підвищенням їх виведенням із сечею.

2) Після лікування загострення БА, поєднаної з НАСГ, із застосуванням тільки регламентованих засобів спостерігається збереження збільшеного вмісту досліджених ейкозаноїдів у сироватці крові та у сечі хворих.

3) Проведення комплексного лікування із додаванням пентоксифіліну у пацієнтів із загостренням БА, поєднаної з НАСГ, дозволило більш суттєво знизити у сироватці крові рівні досліджених ейкозаноїдів, порівняно з хворими, які його не отримували, та збільшити їх виведення із сечею.

4) Додавання препарату ω -3 ПНЖК пацієнтам II-б підгрупи з метою медичної реабілітації, дозволило досягти більш значущого зниження вмісту LTB_4 та TxB_2 у сироватці крові та збільшити їх виведення з сечею, ніж у хворих на БА, поєднану з НАСГ, яким реабілітація не проводилася.

Подальші дослідження будуть присвячені вивченню впливу медичної реабілітації із додаванням до базисних засобів препарату ω -3 ПНЖК на стан агрегаційної здатності тромбоцитів та мікроциркуляцію у досліджених пацієнтів із БА та НАСГ

ЛІТЕРАТУРА

1. Гемодинамическая эффективность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у больных первичной легочной гипертензией [Текст] / А. И. Ячник, Т. В. Яхница, Е. А. Ломтева [и др.] // Укр. пульмонологічний журнал — 2003. — № 2. — С. 422.
2. Дослідження механізмів протизапальної дії омега-3-поліненасичених жирних кислот [Текст] / А. М. Шиш, С. М. Каплінський, В. С. Нарібін [та ін.] // Патологія. — 2011. — Т. 8. — № 3. — С. 74–77.
3. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология [Текст] / Г. Н. Дранник. — Киев: Полиграф Плюс. — [3-е изд.]. — 2006. — 482 с.

REFERENCES

1. Yachnik AI, Yakhnitsa TV, Lomteva YeA, et al. Gemodinamicheskaya effektivnost omega-3 polinenasyshchennykh zhyrnykh kislot u bolnykh pervichnoy legochnoy gipertenziyey (Hemodynamic efficacy of omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with primary pulmonary hypertension). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2003;No 2:422.
2. Shysh AM, Kaplinsky SM, Nagibin VS, et al. Doslidzhennya mekhanizmv protyzapalnoyi diyi omega-3 polinenasyshchennykh zhyrnykh kislot (Investigation of mechanisms of action of anti-inflammatory omega-3 polyunsaturated fatty acids). Patologiya. 2011;No 3(8):74–77.

4. Лешенко, С. І. Порівняльне вивчення жирнокислотного складу ряду препаратів, що містять ω -3 та їх вплив на спектр ейкозаноїдів у хворих на хронічне легеневе серце [Текст] / С. І. Лешенко, Я. О. Дзюбик // Укр. пульмонологічний журнал. — 2003. — № 2. — С. 244–245.
5. Моногарова, Н. Е. Подходы к лечению бронхиальной астмы при наличии сопутствующих заболеваний [Текст] / Н. Е. Моногарова [и др.] // Астма та алергія. — 2009. — № 1–2. — С. 130.
6. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмологія». — К.: 2007. — 146 с.
7. Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія».
8. Перцева, Т. А. Тяжелое обострение бронхиальной астмы: современные алгоритмы диагностики и лечения [Текст] / Т. А. Перцева, Е. В. Мироненко // Здоров'я України XXI сторіччя. — 2011. — Дод. № 2 квітень: Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія. — С. 36–37.
9. Фадеенко, Г. Д. Прогноз и эффективность лечения неалкогольного стеатогепатита. Роль генетических факторов [Текст] / Г. Д. Фадеенко, Н. А. Кравченко, С. В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 4 (30). — С. 13–17.
10. Фещенко, Ю. И. Бронхиальная астма — современные возможности диагностики и пути достижения контроля [Текст] / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина // Здоров'я України. — 2010. — № 2. — С.18–20.
11. Чернушенко, Е. Ф. Актуальные проблемы иммунологии бронхиальной астмы [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Астма та алергія. — 2007. — № 1–2. — С. 199.
12. Шиш А. М. Модифікація жирнокислотного складу мембран фосфоліпідів клітин омега-3 поліненасиченими жирними кислотами / Шиш А. М., Кукоба Т. В., Харченко О. В. // Доп. НАНУ. — 2004. — №11. — С. 184–188.
13. Calder, P.C. Polyunsaturated fatty acids and inflammation [Text] / P.C. Calder // Biochem. Soc. Transactions. — 2005. — Vol. 33, Part 2. — P. 423–427.
14. Hoope, L. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review [Text] / L. Hooper, R. L. Thompson, R. A. Harrison [et al.] // B. M. J. — 2006. — Vol. 332. — P. 752–760.
15. Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells [Text] / P. Neuner, G. Klosner, E. Schauer [et al.]. // Immunology. — 2004. — Vol. 83. — P. 262–267.
16. Windmeier, C. Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory actions on hepatic fibrogenesis [Text] / C. Windmeier, A. M. Gressner // J. Pharmacology. — 2007. — Vol. 29(2). — P.181–196.
3. Drannyk GN. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya* (Clinical Immunology and Allergology). Kyiv: Poligraf Plyus. 2006;482 p.
4. Leshenko SI, Dzyublyk YaO. *Porivnyalne vyvchennya zhynokyslотного складу ряду preparative, shcho mistyat ω -3 ta yikh vplyv na spektr eykazanoyidiv u khvorykh na khronichne legeneve sertse* (A comparative study of the fatty acid composition of a number of products containing ω -3 and their impact on the range of eicosanoids in patients with chronic pulmonary heart). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2003;No 2: 244–245.
5. Monogarova NYe, et al. *Podkhody k lecheniyu bronkhialnoy astmy pri nalichii soputstvuyushchik zabolevaniy* (Approaches to the treatment of asthma in the presence of comorbidities). *Astma ta alergiya*. 2009;No 1–2:130.
6. *Nakaz MOZ Ukrainy № 128 vid 19.03.2007 «Pro zatverdzhennya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoyi dopomogy za spetsialnistyu «Pulmonologiya»* (Decree of MOH of Ukraine № 128 from 19.03.2007 "On approval of clinical protocols of care, in specialty "Pulmonology"). Kyiv. 2007;146 p.
7. *Nakaz MOZ Ukrainy № 271 vid 13.06.2005 «Pro zatverdzhennya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoyi dopomogy za spetsialnistyu «Gastroenterologiya»* (Decree of MOH of Ukraine № 271 from 13.06.2007 "On approval of clinical protocols of care, in specialty "Gastroenterology"). Kyiv. 2007;146 p.
8. Pertseva TA, Myronenko YeV. *Tyazhelaye obostreniye bronkhialnoy astmy: sovremennyye algoritmy diagnostiki i lecheniya* (Severe exacerbations of asthma: current diagnosis and treatment algorithms). *Pulmonologiya. Alergologiya. Rynolaryngologiya*. 2011;No 2(supply):36–37.
9. Fadeyenko GD, Kravchenko NA, Vinogradova SV. *Prognoz i effektivnost lecheniya nealkogolnoy steatogepatita. Rol geneticheskikh faktorov* (Prognosis and efficacy of treatment of nonalcoholic steatohepatitis. The role of genetic factors). *Suchasna gastroenterologiya*. 2006;No 4(30):13–17.
10. Feshchenko Yul. *Bronkhialnaya astma — sovremennyye vozmozhnosti diafnostiki i puti dostizheniya kontrolya* (Asthma — modern diagnostic and monitoring the achievement of control). *Zdorovya Ukrainy*. 2010;No 2:18–20.
11. Chernushenko YeF. *Aktualnyye problemy immunologii bronkhialnoy astmy* (Actual problems of immunology of asthma). *Astma ta alergiya*. 2007;No 1–2:199.
12. Shysh AM, Kukoba TV, Kharchenko OV. *Modyfikatsiya zhymokyslотного складу membran fosoflipidiv klityn omega-3 polinenasychenymy zhymnymy kyslotamy* (Modification of fatty acid composition of membrane phospholipids cells omega-3 polyunsaturated fatty acids). *Dop. NANU*. 2004;No 11: 184–188.
13. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Biochem. Soc. Transactions*. 2005;33(2):423–427.
14. Hoope L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *B. M. J*. 2006;332:752–760.
15. Neuner P, Klosner G, Schauer E, et al. Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells. *Immunology*. 2004;83:262–267.
16. Windmeier C, Gressner AM. Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory actions on hepatic fibrogenesis. *J. Pharmacology*. 2007;29(2):181–196.