



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **114463**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 36/704 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 09266**

(22) Дата подання заявки: **05.09.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.03.2017**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.03.2017, Бюл.№ 5**

(72) Винахідник(и):

**Чекаліна Наталія Ігорівна (UA),
Шликова Оксана Анатоліївна (UA),
Микитюк Марина Володимирівна (UA),
Ізмайлова Ольга Віталіївна (UA),
Беркало Любов Володимирівна (UA),
Весніна Людмила Едуардівна (UA),
Кайдашев Ігор Петрович (UA),
Казаков Юрій Михайлович (UA)**

(73) Власник(и):

**ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ
ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНСЬКА
МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА
АКАДЕМІЯ",
вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)**

**(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ РІВНЯ ХРОНІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ
СЕРЦЯ У СПОЛУЧЕННІ З АУТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ**

(57) Реферат:

Спосіб корекції рівня хронічного системного запалення при ішемічній хворобі серця включає застосування інгібітора ІкВ-кінази. Як інгібітор ІкВ-кінази використовують ресвератрол, який приймається у дозі 100 мг на добу протягом двох місяців.

UA 114463 U

Спосіб, що заявляється, належить до галузі медицини, а саме до терапії - ендокринології та кардіології, та може також бути використаний при лікуванні різних хвороб, у патогенезі яких має місце хронічне системне запалення.

Серед причин смертності населення перше місце в світі посідає ішемічна хвороба серця (ІХС). В Україні смертність від серцево-судинних захворювань складає 67,3 %, в структурі яких переважає смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) (68,8 %) [Коваленко В.М. Стрес і хвороби системи кровообігу: [посібник] / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький - К.: ДУ "ІНЦ "Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска", 2015. - 354 с]. Третє місце у світі після серцево-судинних та онкологічних захворювань за поширеністю та причинами смертності населення, за даними ВООЗ, займає патологія ендокринної системи. В структурі ендокринної патології в Україні перше місце за поширеністю на сьогодні належить патології щитоподібної залози (ЩЗ) (44 %), при цьому поширеність аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) за останні 10 років зросла на 68 %, а в перерахунку на 100 тис. населення - на 82 %. [Кравченко В.І. Динаміка захворюваності на патологію ЩЗ в Україні / Кравченко В.І., Постол С.В. // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2011. - 3 (35). - С. 26-31]. АІТ потенціює формування та обтяжує перебіг атеросклерозу (АС) - морфологічної основи ІХС, створюючи імунозапальне середовище, незалежно від розвитку гіпотиреозу, який є неодмінним наслідком АІТ та доведеним чинником прогресування серцево-судинної патології [Weetman A. Chronic autoimmune thyroiditis / A. Weetman // The Thyroid a Fundamental and Clinical Text; eds L.E. Braverman & R.D. Utiger. - New York: Lippincot Williams, 2005. - P. 703].

Враховуючи поширеність зазначеної патології, а також, частоту сполучення серцево-судинних та ендокринних захворювань, що обтяжують перебіг одне одного, є необхідним пошук нових ефективних методів лікування за умов коморбідності.

Слід зазначити, що патогенетичні механізми у разі як АІТ, так і АС збігаються на етапі активації ядерного фактору каппа В (NF- κ B) з індукцією утворення прозапальних цитокінів (ЦК).

В умовах атерогенезу макрофаги проліферують в субендотелії артерій, активно синтезуючи фактор некрозу пухлини α (TNF α) та інтерлейкін 1 β (IL-1 β), які активують ендотеліоцити [Lin P.J., Chang C.H. Endothelium dysfunction in cardiovascular diseases / P.J. Lin, C.H. Chang // Changcheng Yi Xue Za Zhi. - 1994. - Vol. 17, № 3. - P. 198-210]. Це викликає активацію факторів транскрипції, насамперед, NF- κ B, з підвищенням експресії генів запалення та секрецією молекул адгезії, хемокинів, ЦК, факторів росту, тощо.

При АІТ комбінований вплив інтерферону γ (INF γ) та TNF α , що продукуються лімфоцитами, які інфільтрують ЩЗ, сприяє апоптозу тиреоцитів посередництвом активації каспаз [Herbein G., O'brein W.A. Tumor necrosis factor (TNF) α and TNF receptors in viral pathogenesis / G. Herbein, W.A. O'brein // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. - 2000. - № 223. - P. 241-257].

В обох патологічних станах провідну роль відіграє порушення генерації Т-регуляторних (Treg) лімфоцитів CD4⁺CD25⁺ та недостатня супресія запалення [Hedrick C.C. Lymphocytes in Atherosclerosis / C.C. Hedrick // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. - 2015. - Vol. 35, № 2. - P. 253-257].

Таким чином, патогенетичні механізми АІТ та АС обґрунтовують можливість використання спільних підходів до лікування цих патологічних станів, а саме - корекцію рівня хронічного системного запалення (ХСЗ).

Існує спосіб лікування системного запалення, що полягає у застосування харчової композиції, яка містить інактивовані лактобацили, що забезпечує зниження рівня прозапальних цитокінів [Патент RU № 2 468 808]. Недоліком способу є відсутність верифікації дози лактобацил та орієнтація, переважно, на немовлят.

Пропонується спосіб лікування атеросклерозу та інших серцево-судинних та запальних захворювань, що полягає у введенні речовини, що зменшує окислення поліненасичених жирних кислот, що, посередництвом зменшення NF- κ B-опосередкованої сигналізації, зменшує експресію молекул судинної адгезії [Патент RU № 2235541]. Недоліком способу є не уточнений характер речовини з зазначенням лише можливих компонентів, а саме - міді та ферменту-оксидази, що є підґрунтям для подальших досліджень та обмежує широке клінічне використання способу.

Найбільш близьким до способу, що пропонується, є спосіб корекції системного запалення шляхом застосування інгібітора І κ B-кінази [Патент RU № 2 320 338]. Спосіб забезпечує високу протизапальну та протибольову ефективність за рахунок гальмування NF- κ B-опосередкованої сигналізації. Недоліком способу є відсутність розробленого препарату за заявленою формулою для клінічної практики.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб корекції системного запалення шляхом вдосконалення існуючого способу. Запропонована корисна модель дозволяє розширити арсенал способів корекції системного запалення, що є актуальним при ІХС у сполученні з АІТ, а також за умов різних патологічних станів, в основі яких лежить ХСЗ.

Поставлена задача вирішується застосуванням розробленого способу лікування, що включає використання інгібітора ІкВ-кінази, згідно з корисною моделлю, як інгібітор ІкВ-кінази вибрано ресвератрол (Евелор®, "Medochemie Ltd", Кіпр), який вживається у дозі 100 мг на добу протягом двох місяців. Ресвератрол є природною речовиною - фітоалексином з відомою хімічною формулою (3,4,5-тригідрокси-транс-стільбен), можливістю хімічного синтезу, що дозволяє чітко верифікувати його вміст у лікарській формі та стандартизувати лікувальний підхід при його використанні.

Ресвератрол блокує ВРО, регулює активність ферментів циклооксигенази та ліпоксигенази, гальмує патогенну дію ключового фактору активації процесу запалення NF-κB шляхом інгібіції ІкВ-кінази, має ендотеліопротекторну дію за рахунок активації ферменту eNOS [Imamura G. Pharmacologic preconditioning with resveratrol: An insight with iNOS knockout mice / G. Imamura, A.A. Bertelli, A. Bertelliet // Am. J. Physiol. - 2002. - Vol. 282. - P. 1996-2003; Vernon W. Resveratrol prevents the prohypertrophic effects of oxidative stress on LKB1 / W. Vernon, Ph.D. Dolinsky, Y.M. Anita // Circulation. - 2009. - V. 119, № 12. - P. 1643-1652].

Спосіб виконують наступним чином. Хворим на ІХС у сполученні з АІТ, на тлі стандартної терапії (β-блокатори, статини, аспірин), призначають додатково ресвератрол у дозі 100 мг на добу протягом двох місяців per os.

При використанні заявленого способу досягається зниження активності системного запалення у термін 2 місяці від початку терапії.

Для досягнення заявленого результату здійснено наступний об'єм заходів.

Проведено обстеження 115 осіб. Відбір хворих здійснювався за наявністю ознак атеросклеротичного ураження судин шляхом визначення потовщення комплексу "інтима-медіа" (КІМ) загальних сонних артерій 0,9 мм і більше (з урахуванням віку) або, додатково, з наявністю атеросклеротичних бляшок (АБ), та доведеної за допомогою тесту з дозованим фізичним навантаженням (велоергометрія) ІХС (стенокардія напруги стабільна, I-II ФК). Таким чином відібрано 85 пацієнтів обох статей (33 жінки та 52 чоловіки) віком від 48 до 72 років, серед яких шляхом випадкової вибірки сформовано групу дослідження 1 (30 осіб) та групу порівняння (55 осіб). Одночасно здійснювався відбір хворих за попередніми критеріями та, додатково, за наявністю затверджених маркерів АІТ: клінічні дані (скарги, пальпаторне дослідження ЩЗ), дані ультразвукового дослідження ЩЗ, підвищення антитіл до тиреопероксидази >250 МО/мл, та, за умов клінічного та субклінічного гіпотиреозу, підвищення рівня тиреотропного гормону у сироватці крові. Критеріями виключення з дослідження були наявність супутньої патології (цукровий діабет та інші ендокринні захворювання, захворювання сполучної тканини, артеріальна гіпертензія II стадії та вище, хронічні захворювання внутрішніх органів у маніфестній стадії, тощо). Також, не були включені до дослідження хворі на АГТ у стадії тиреотоксикозу, оскільки патогенетично зумовлена трансформація перебігу АІТ у подальшому передбачає формування прогресуючої гіпофункції ЩЗ за рахунок апоптозу тиреоцитів та розвитку фіброзних змін ЩЗ в умовах аутоімунного запалення. Саме цей період захворювання робить найбільший внесок у формування запальних та дегенеративно-дистрофічних змін в організмі, у тому числі - розвиток та прогресування АС, що зумовлює необхідність розробки лікувальних заходів саме для корекції гіпофункції ЩЗ, що формується. За такими критеріями сформовано групу дослідження 2 з 30 осіб (21 жінка та 9 чоловіків) віком 50-61 рік. За даними лабораторних аналізів, 5 хворих мали субклінічний гіпотиреоз, решта - еутиреоїдний варіант перебігу АІТ. Напередодні запланованого лікування ресвератролом, було досягнуто еутиреоїдний стан у зазначених хворих шляхом призначення відповідних доз L-тироксину (25-75 мкг на добу).

Здійснення заявленого способу відбувалося наступним чином. Усім залученим до дослідження проведено попереднє лабораторне обстеження: визначали рівень ЦК - фактору некрозу пухлини (TNFα), інтерлейкіну-1β (IL-1β) та IL-10 у сироватці крові імуноферментним методом, вміст фібриногену (ФГ) у плазмі крові ваговим методом та експресію гену матричної рибонуклеїнової кислоти (mRNA) інгібітору каппа В (ІкВ) ядерного фактору транскрипції каппа В (NF-κB) методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real-time PCR) з застосуванням відносного Ct методу для аналізу даних.

Після попереднього обстеження усім хворим на ІХС призначено стандартну терапію (β-блокатори, аспірин, статини). За умов еутиреозу за стандартним протоколом лікувальних заходів щодо АІТ не проводилося. Хворим групи дослідження 1 (ІХС) та групи дослідження 2

(AIT у сполученні з ІХС) додатково призначено ресвератрол в дозі 100 мг на добу per os у один прийом після сніданку. Результати терапії оцінювали через 2 місяці шляхом проведення повторного обстеження у вищезазначеному обсязі. Під час проведення лікування ускладнень, алергічних реакцій, індивідуальної непереносимості лікувальних засобів у пацієнтів усіх груп дослідження не виявлено. Результати дослідження наведені у таблицях 1 та 2.

У хворих усіх груп дослідження виявлено підвищений вміст ЦК, у 34 % хворих на ІХС та 25 % хворих на ІХС у сполученні з АІТ відмічалася підвищення вмісту ФГ, експресія mRNA ІкВ ($2^{-\Delta Ct}$) у групах дослідження вірогідно не відрізнялася (табл. 1, табл. 2).

Виявлено, що значення TNF α було вірогідно більшим за умов сполучення ІХС та АІТ, ніж у хворих на ІХС (Kruskal-Wallis H) ($p=0,046$).

Таблиця 1

Концентрація цитокінів та фібриногену у сироватці крові хворих груп дослідження.

Група/Показник	Стат. показник	TNF α , пг/мл		IL-1 β , пг/мл		IL-10, пг/мл		Фібриноген, г/л	
		Перед лікуван.	Після лікування	Перед лікуван.	Після лікування	Перед лікуван.	Після лікування	Перед лікуван.	Після лікування
Група Порівняння ІХС	X σ	8,53 $\pm 3,24$	8,34 $\pm 2,17$	9,46 $\pm 2,98$	7,16 $\pm 2,98$	10,51 $\pm 3,33$	8,72 $\pm 3,51$	3,78 $\pm 0,91$	3,17 $\pm 0,35$
		$p=0,866$		$p=0,127$		$p=0,134$		$p=0,0021$	
Група дослідження 1 ІХС (ресвератрол)	X σ	9,69 $\pm 1,86$	7,28 $\pm 2,33$	10,05 $\pm 3,67$	6,98 $\pm 2,52$	11,41 $\pm 2,61$	9,39 $\pm 3,06$	4,06 $\pm 0,85$	2,92 $\pm 0,41$
		$p=0,013$		$p=0,0022$		$p=0,0546$		$p=0,0001$	
Група дослідження 2 ІХС+АІТ (ресвератрол)	X σ	10,54 $\pm 2,42$	7,94 $\pm 3,43$	10,06 $\pm 2,79$	6,87 $\pm 2,13$	10,08 $\pm 3,99$	9,19 $\pm 2,68$	3,79 $\pm 0,82$	2,95 $\pm 0,70$
		$p=0,0005$		$p=0,0011$		$p=0,455$		$p=0,0004$	

Примітки: X - середнє значення, σ - середнє квадратичне відхилення, p - вірогідність.

За даними таблиці 1, через 2 місяці стандартної терапії у хворих на ІХС суттєвих відмінностей у вмісті ЦК у крові, попри твердження про вплив статинів, які входять до протоколу стандартної терапії ІХС, на системне запалення ($p>0,05$).

Під впливом ресвератролу у групі дослідження 1 знизився вміст IL-1 β , TNF α , відмічалася тенденція до зниження вмісту IL-10. У групі 2 також вірогідно знизився вміст IL-1 β та TNF α , вміст IL-10 не змінився. У групі порівняння вірогідних змін вмісту ЦК не відбулося (табл. 1).

У хворих усіх груп виявлено вірогідне зниження вмісту ФГ у плазмі крові, що є, також, реактантом гострої фази запалення ($p<0,01$) (табл. 1).

Таблиця 2

Рівень експресії mRNA ІкВ у мононуклеарах периферичної крові хворих груп дослідження.

Група/Показник	Статистичний показник	Група Порівняння ІХС			Група дослідження 1 ІХС (ресвератрол)			Група дослідження 2 ІХС+АІТ (ресвератрол)		
		Перед лікуван.	Після лікування	$2^{-\Delta\Delta Ct}$ (min-max)	Перед лікуван.	Після лікування	$2^{-\Delta\Delta Ct}$ (min-max)	Перед лікуван.	Після лікування	$2^{-\Delta\Delta Ct}$ (min-max)
Експресія mRNA ІкВ, $2^{-\Delta Ct}$	X σ	0,0234 \pm 0,0198	0,0253 \pm 0,0155	0,120 (-2,64- +2,83)	0,0246 \pm 0,0131	0,0220 \pm 0,0092	-0,142 (-2,0- +1,87)	0,0207 \pm 0,0153	0,0101* $\pm 0,0062$	-2,016 (-4,5- +2,83)
		$p=0,570$			$p=0,441$			$p=0,031$		

Примітки: 1. X- середнє значення, σ - середнє квадратичне відхилення, p - вірогідність;

2. * - вірогідна різниця з показниками усіх груп дослідження перед та після лікування ($p<0,01$).

Експресія mRNA ІкВ знизилася у групі 2 ($p=0,031$), та суттєво не змінилася у групі 1 ($p=0,441$) й у групі порівняння ($p=0,570$), що свідчить про ефективність ресвератролу за умов сполучення ІХС з АІТ як блокатора активації NF- κ B (табл. 2).

Таким чином, ресвератрол демонструє позитивний вплив на рівень системного запалення вже через 2 місяці від початку лікування. При застосуванні у хворих на ІХС дія ресвератролу проявляється у корекції рівнів прозапальних ЦК. Це може бути пов'язано з його механізмом дії як прямого антирадикального засобу за рахунок наявності гідроксильних груп та стимуляції утворення антиоксидантних ферментів, а також шляхом активації сіртуїну-1, який забезпечує щільність гістонного каркасу і попереджає транскрипцію генів ЦК, хемоатрактантів, молекул адгезії, що беруть участь у запальному процесі.

У хворих на ІХС у сполученні з АІТ ресвератрол, поряд з вище зазначеними ефектами, викликає зниження NF- κ B - опосередкованої сигналізації, що відіграє провідне значення у зниженні експресії генів запалення. У численних наукових дослідженнях доведений механізм дії ресвератролу як блокатора ІкВ-кінази, чим і зумовлений отриманий ефект щодо зниження експресії mRNA ІкВ за рахунок зменшення протеолітичної деградації ІкВ-комплексу [Lin P.J. Endothelium dysfunction in cardiovascular diseases / Lin P.J., Chang C.H. // Changcheng Yi Xue Za Zhi. - 1994. - Vol. 17, № 3. - P. 198-210; Кайдашев І.П. Активация NF- κ B при метаболическом синдроме [Огляд] / І.П. Кайдашев // Физиологический журнал. - 2012. - № 1 - С 93-101].

Отримані дані обґрунтовують доцільність застосування ресвератролу у комплексній терапії ІХС у сполученні з АІТ як ефективний засіб корекції системного запалення з механізмом дії блокатора ІкВ-кінази, що зменшує експресію mRNA ІкВ та NF- κ B.

Приклад 1.

Хворий С, 66 років. Діагноз: ІХС: стенокардія напруги стабільна, ІІ ФК, СНІ, без значущого порушення систолічної функції, ризик середній. Має обтяжливу спадковість за ССЗ. Лабораторні дані: рівень ХС 6,2 ммоль/л, рівень ХС ЛПНЩ 3,98 ммоль/л, ФГ - 4,2 г/л, TNF α - 8,5 пг/мл, IL-1 β - 10,5 пг/мл, IL-10 - 11,2 пг/мл, експресія mRNA ІкВ 0,0335 ($2^{-\Delta Ct}$). Хворому призначено стандартну терапію (бісопролол 5 мг на добу, аторвастатин 10 мг на добу, ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу, нітрати короткої дії за вимогою). Додатково призначено ресвератрол у дозі 100 мг на добу протягом 2 місяців.

По закінченні курсу терапії відмічалось покращення загального стану хворого, підвищення фізичної активності, настрою та працездатності. Результати лабораторних досліджень: рівень ХС 5,3 ммоль/л, рівень ХС ЛПНЩ 3,02 ммоль/л, ФГ - 3,3 г/л, TNF α - 7,7 пг/мл, IL-1 β - 9,3 пг/мл, IL-10 - 11,8 пг/мл, експресія mRNA ІкВ 0,0237 ($2^{-\Delta Ct}$), $2^{-\Delta\Delta Ct}$ складало - 1,41.

Приклад 2.

Хворий Б., 59 років. Діагноз: АІТ: зоб І ступеню, еутиреоз, легка форма; ІХС: стенокардія напруги стабільна, ІІ ФК, СН0, ризик середній. Лабораторні дані: рівень ХС 6,4 ммоль/л, рівень ХС ЛПНЩ 4,12 ммоль/л, ФГ - 3,99 г/л, TNF α - 8,8 пг/мл, IL-1 β - 5,4 пг/мл, IL-10 - 10,9 пг/мл, експресія mRNA ІкВ ІкВ 0,313 ($2^{-\Delta Ct}$). Хворому проводилося стандартне лікування (бісопролол 5 мг на добу, аторвастатин 10 мг на добу, ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу, нітрати короткої дії за вимогою). Додатково було призначено ресвератрол у дозі 100 мг на добу протягом 2 місяців.

Наприкінці курсу лікування хворий відмічала покращення загального самопочуття, покращення настрою, підвищення фізичної активності. Результати лабораторних досліджень: рівень ХС 5,2 ммоль/л, рівень ХС ЛПНЩ 3,18 ммоль/л, ФГ - 2,6 г/л, TNF α - 7,8 пг/мл, IL-1 β - 4,5 пг/мл, IL-10 - 6,6 пг/мл, експресія mRNA ІкВ 0,0156 ($2^{-\Delta Ct}$), $2^{-\Delta\Delta Ct}$ складало - 2,00.

Приклад 3.

Хвора Р., 59 років. Діагноз: АІТ: атрофічна форма, гіпоплазія ЩЗ І ступеню, субклінічний гіпотиреоз, легка форма (ТТГ - 5,32 мМО/л, Т4 вільний - 14,5 пмоль/л.); ІХС: стенокардія напруги стабільна, ІІ ФК, СН0, ризик середній. Лабораторні дані: загальний ХС 7,0 ммоль/л, ХС ЛПНЩ 4,3 ммоль/л, ФГ - 3,6 г/л, TNF α - 13,4 пг/мл, IL-1 β - 14,9 пг/мл, IL-10 - 15,8 пг/мл, експресія mRNA ІкВ 0,0136 ($2^{-\Delta Ct}$), $2^{-\Delta\Delta Ct}$ складало - 1,41.

Хворій проводилося стандартне лікування (бісопролол 5 мг на добу, аторвастатин 10 мг на добу, ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу, нітрати короткої дії за вимогою). Додатково було призначено ресвератрол у дозі 100 мг на добу протягом 2 місяців.

Після закінчення курсу лікування ресвератролом, хвора відмічала покращення загального самопочуття, зменшення сонливості, млявості, апатії, підвищення настрою та фізичної активності. Результати лабораторних досліджень: рівень ХС 5,4 ммоль/л, рівень ХС ЛПНЩ 3,10 ммоль/л, ФГ - 2,3 г/л, TNF α - 10,1 пг/мл, IL-1 β - 7,9 пг/мл, IL-10 - 11,4 пг/мл, експресія mRNA ІкВ 0,0167 ($2^{-\Delta Ct}$), $2^{-\Delta\Delta Ct}$ складало - 1,22.

Отримані позитивні клініко-лабораторні дані свідчать про зменшення активності хронічного системного запалення під впливом ресвератролу при ІХС у сполученні з АІТ. Додавання ресвератролу до базисної терапії ІХС та АІТ дозволяє вже через 2 місяці досягти протизапального ефекту, забезпечує потенціювання плеiotропних ефектів статинів.

5 Враховуючи отримані результати дослідження, ресвератрол у дозі 100 мг на добу курсом 2 місяці може бути запропонований для застосування у терапії ІХС, АІТ та за умов коморбідності, а також, для використання у комплексному лікуванні захворювань, в основі яких лежить хронічне системне запалення.

10 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції рівня хронічного системного запалення при ішемічній хворобі серця, що включає застосування інгібітора ІкВ-кінази, який **відрізняється** тим, що як інгібітор ІкВ-кінази використовують ресвератрол, який приймається у дозі 100 мг на добу протягом двох місяців.

15

Комп'ютерна верстка Т. Вахричева

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601