



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61298 (13) U
(51) МПК
G01N 33/68 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ СТАДІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ПОЄДНАНОЇ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

1

2

(21) u201101200

(22) 03.02.2011

(24) 11.07.2011

(46) 11.07.2011, Бюл.№ 13, 2011 р.

(72) БИЧКОВА СВІТЛАНА АНАТОЛІЇВНА, КРАСЮК ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ, БИЧКОВА НІНА ГРИГОРІВНА, РУМ'ЯНЦЕВ ЮРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, БИЧКОВ ОЛЕГ АНАТОЛІЙОВИЧ, МАРУЩЕНКО КАТЕРИНА ЮРІЇВНА, ЛУЦЕНКО СВІТЛАНА ВОЛОДИМИРІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб оцінки ступеня тяжкості стадії артеріальної гіпертензії, поєднаної з метаболічним синдромом, що включає дослідження крові, який **відрізняється** тим, що в сироватці крові визначають

концентрацію циркулюючих імунних комплексів великого, середнього та малого розміру на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм, отримані результати виражають в умовних одиницях за формулою:

$$\text{ЦІК} = (E_1 - E_0) \times 1000, \text{ де}$$

ЦІК - циркулюючі імунні комплекси;

 E_1 - дослід, одиниць екстинкції; E_0 - контроль, одиниць екстинкції;

і при зниженні концентрації ЦІК великого розміру та збільшенні рівня ЦІК середнього та малого розміру оцінюють ступінь тяжкості стадії артеріальної гіпертензії, поєднаної з метаболічним синдромом.

Корисна модель, що заявляється, належить до галузі медицини, зокрема до терапії, кардіології, клінічної імунології і призначена для оцінки ступеня тяжкості стадії артеріальної гіпертензії, поєднаної з метаболічним синдромом.

На сьогодні про артеріальну гіпертензію (АГ) можна говорити як про неінфекційну епідемію, що охопила населення всієї планети у ХХ ст. Приблизно третина всього дорослого населення світу страждає від підвищеного артеріального тиску (АТ). АГ посідає перше місце за внеском у смертність від серцево-судинних захворювань і формує основу для розвитку багатьох серцево-судинних захворювань і ускладнень. За результатами досліджень Міжнародного товариства по вивченню АГ, близько 54 % всіх інсультів, 47 % випадків ішемічної хвороби серця (ІХС) і 25 % інших серцево-судинних захворювань обумовлені наявністю гіпертензії. У поєднанні з такими поширеними факторами ризику як дисліпідемія, надлишкова маса тіла, паління, гіподинамія, АГ є причиною не менше 70-75 % всіх інсультів і 80-90 % випадків ІХС. Поєднання АГ та ІХС, яке зустрічається більше ніж у 60 % пацієнтів, значно підвищує ризик таких загрозливих для життя ускладнень, як інфаркт міокарду, інсульт, серцева недостатність. Поширеність АГ у молодому віці нижча ніж у осіб похилого

віку, але чим раніше вона розвивається, тим суттєвіше впливає на тривалість життя, зменшуючи його. Відомо, що очікувана тривалість життя чоловіка, у якого у віці 35 років рівень АТ 120/80 мм рт ст., складає 76 років, в той час, як при значеннях 150/100 мм рт ст. - лише 55 років (при відсутності лікування) [1].

Малорухомий спосіб життя, паління та зловживання алкогольними напоями спричиняють виникнення артеріальної гіпертензії, надлишкової маси тіла та ожиріння, порушення ліпідно-вуглеводного обміну, що є складовими метаболічного синдрому [2].

Метаболічний синдром (МС) - це одна із найбільш актуальних проблем сучасної терапії, який являє собою поєднання абдомінального ожиріння, гіперглікемії, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, порушення системи гемостазу і хронічного субклінічного запалення, основою патогенезу якого є феномен інсулінорезистентності [2, 3]. Хворі на метаболічний синдром найбільш часто зустрічаються в загальнотерапевтичній практиці і можуть знаходитися під спостереженням різних спеціалістів: терапевтів, кардіологів, гастроентерологів, ендокринологів [4].

Ефективність надання лікувально-профілактичної допомоги хворим на артеріальну

(19) UA (11) 61298 (13) U

гіпертензією, поєднану з метаболічним синдромом, визначається переважно повноцінною діагностикою захворювання та компетентним підбором методів лікування.

Однією з причин тяжкого перебігу захворювання у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, поєднаною з метаболічним синдромом, є порушення стану імунної системи [5]. Так, хворі на артеріальну гіпертензію мають підвищений рівень прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП- α , С-реактивний протеїн (СРП) та підвищений рівень молекул адгезії, які впливають на стан мікроциркуляції, периферичну та каротидну гемодинаміку, сприяють погіршенню перебігу та виникненню ускладнень артеріальної гіпертензії з розвитком вторинної імунної недостатності [6]. Зміни в імунній системі характеризуються зниженням як абсолютної, так і відносної кількості Т-лімфоцитів, порушенням їх функціональної активності, що, в свою чергу, призводить до формування аутоімунного процесу з подальшим утворенням циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Останні в залежності від їх розміру та активності фагоцитарної системи пацієнта можуть або знаходитись в циркуляції, або фіксуватись у тканинах ендотелію судин, а при приєднанні до антигенів (Ig M та Ig G), що входять до складу ЦІК, комплексів, викликати його активацію і, таким чином, сприяти запуску пошкоджуючого патологічного процесу, активність якого значно зростає при порушенні елімінації ЦІК із організму в результаті зниження фагоцитарної активності нейтрофілів та блокування патогенними ЦІК CD 2 та CD 3 рецепторів на Т-лімфоцитах [7].

Оскільки артеріальна гіпертензія є складовою метаболічного синдрому, ймовірно, що порушення в імунній системі будуть аналогічні, проте більш виражені внаслідок того, що при метаболічному синдромі патогенетичними ланками є інсулінорезистентність, дисліпідемія та порушення вуглеводного обміну, які теж чинять вплив на стан імунної системи. В літературі існують поодинокі дані про зміни в імунній системі у хворих з метаболічним синдромом [4]. Порушення в імунній системі при всіх захворюваннях, які проявляються явищами атеросклеротичного запалення, характеризуються значними змінами функціонального стану імуннокомпетентних клітин, зокрема дисбалансом імунних факторів захисту та агресії, в тому числі про/та протизапальних цитокінів, вірогідним підвищенням рівня циркулюючих імунних комплексів та зниженням фагоцитарної активності нейтрофілів, внаслідок чого розвивається порушення елімінації ЦІК з організму [7].

Найбільшу пошкоджуючу дію виявляють патогенні ЦІК середнього (середньомолекулярні з константою седиментації 11-19 S) та малого (дрібномолекулярні з константою седиментації <11 S) розміру, які утворюються при надлишку антигена та характеризуються тривалою циркуляцією та високою комплементактивною здатністю [7].

Існуючі на даний час способи діагностики не можуть повною мірою достовірно оцінити ступінь тяжкості стадії артеріальної гіпертензії, поєднаної з метаболічним синдромом.

Так, відомий спосіб діагностики стадії гіпертонічної хвороби [8], що включає вимір рівня артеріального тиску, який відрізняється тим, що додатково визначають в сироватці крові вміст інсуліноподібного фактора росту-1, при цьому 1-му ступеню артеріальної гіпертензії відповідає вміст інсуліноподібного фактора росту-1 до $196,4 \pm 5,25$ нг/мл і нижче, 2-му ступеню - $163,7 \pm 4,74$ нг/мл і нижче, 3-му ступеню - $124,8 \pm 3,38$ нг/мл і нижче.

Проте даний спосіб лише частково дозволяє діагностувати стадію гіпертонічної хвороби, оскільки при наявності супутнього МС він не дає можливості адекватно оцінити ступінь метаболічних порушень (ліпідного та вуглеводного обміну) при поєднаній патології - АГ та МС.

Відомий спосіб медикаментозної корекції мікрозапалення, асоційованого з інсулінорезистентністю, у хворих на артеріальну гіпертензію, вибраний нами як прототип, що передбачає дослідження крові, у якому до призначення різних груп препаратів визначають такі ознаки метаболічних порушень, як абдомінальний тип ожиріння, наявність чи відсутність інсулінорезистентності, порушення вуглеводного обміну, встановлюють наявність чи відсутність дисліпідемії за кількісними змінами ліпопротеїдів крові, проводять добовий моніторинг артеріального тиску, який відрізняється тим, що у хворих на артеріальну гіпертензію, які мають інсулінорезистентність, додатково проводять визначення в крові ФНП- α та С-РП і при підвищенні рівня ФНП- α більше $6,7$ пг/мл, С-РП більше $1,9$ мкг/л призначають АК ІІІ покоління лерканідипін, БРА ІІ кандесартан, аторвастатин та метформін, протягом 2 місяців у терапевтично ефективних дозах [9].

Проте даний спосіб дозволяє детально оцінити та визначити основні ознаки метаболічних порушень у хворих із артеріальною гіпертензією та інсулінорезистентністю, призначити найбільш ефективну комбіновану схему препаратів в терапевтично обґрунтованих дозах, проте в ньому відсутня оцінка стадії артеріальної гіпертензії та не враховуються особливості призначення антигіпертензивної терапії при поєднанні артеріальної гіпертензії конкретної стадії із метаболічним синдромом.

В зв'язку з вищенаведеним, не викликає сумніву той факт, що вирішення проблеми оцінки ступеня тяжкості перебігу артеріальної гіпертензії, залежно від її стадії та поєднання з метаболічним синдромом, є надзвичайно актуальним.

Задача, яку вирішує корисна модель, що заявляється, полягає у створенні ефективного способу оцінки ступеня тяжкості стадії артеріальної гіпертензії, поєднаної з метаболічним синдромом, який би дозволив чітко диференціювати ступінь тяжкості конкретної стадії артеріальної гіпертензії, поєднаної з метаболічним синдромом, був точним, інформативним, більш простим у виконанні, швидким у плані проведення дослідження, не потребував матеріальних витрат, проте, разом з тим, дозволив би отримати вірогідні дані, які б сприяли адекватній та достовірній оцінці ступеня тяжкості поєднаної патології.

Технічний результат, що досягається корисною моделлю у запропонованому способі, на відміну від прототипу, наведеному вище, полягає у дослідженні в сироватці крові кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) різного молекулярного розміру із визначенням вмісту найбільш патогенних ЦІК середнього та малого розміру, які мають патогенетичне значення в перебігу як артеріальної гіпертензії, так і метаболічного синдрому. Крім того, запропонований спосіб дозволяє чітко диференціювати ступінь тяжкості конкретної стадії артеріальної гіпертензії, поєднаної з метаболічним синдромом, є точним, інформативним, більш простим у виконанні, швидким у плані проведення дослідження, не потребує значних матеріальних витрат на реактиви та дозволяє отримати достовірні дані, які сприяють адекватній та достовірній оцінці ступеню тяжкості поєднаної патології, дозволяє вчасно призначити хворому необхідний курс лікування, враховуючи ступінь тяжкості та стадію захворювання.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі діагностики стадії гіпертонічної хвороби та процесу медикаментозної корекції мікрозапалення, асоційованого з інсулінорезистентністю, у хворих на артеріальну гіпертензію, що включає дослідження крові, згідно з корисною моделлю, в сироватці крові визначають концентрацію та розмір циркулюючих імунних комплексів на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм, отримані результати виражають в умовних одиницях за формулою:

$$\text{ЦІК} = (E_1 - E_0) \times 1000, \text{ де}$$

ЦІК - циркулюючі імунні комплекси;

E_1 - дослід, одиниць екстинкції;

E_0 - контроль, одиниць екстинкції;

і при зниженні концентрації ЦІК великого розміру та збільшенні кількості ЦІК середнього та ма-

лого розміру оцінюють ступінь тяжкості стадії артеріальної гіпертензії, поєднаної з метаболічним синдромом.

Відмінною особливістю способу, що заявляється, є використання як маркер ступеня тяжкості перебігу поєднаної патології концентрації циркулюючих імунних комплексів з різною молекулярною масою, які мають патогенетичне значення в перебігу і артеріальної гіпертензії, і метаболічного синдрому, дисбаланс яких в сторону переваги патогенних середньо- та дрібномолекулярних при дефіциті фізіологічних великомолекулярних призводить до наростання тяжкості перебігу захворювання, як артеріальної гіпертензії, так і метаболічним синдромом, а при поєднанні патології їх негативний вплив потенціюється.

За відомими літературними даними такий спосіб оцінки ступеня тяжкості стадії артеріальної гіпертензії, поєднаної з метаболічним синдромом, не відомий.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Для проведення дослідження у хворого беруть кров (венозну або капілярну) в кількості 2 мл. Кров центрифугують при 1500 об./хв. протягом 10 хвилин і після цього - знімають сироватку крові. Досліджувану сироватку розливають в 1, 2, 3 та 4 пробірки, як зображено на схемі. Для дослідження готують боратний буфер з pH=8,4; для чого до 55мл 1,24 % розчину борної кислоти додають 45мл 1,9 % розчину бури і доводять об'єм до 1л. На основі боратного буфера готують 2,5 %, 3,75 % та 7,0 % розчини поліетилентгліколю (ПЕГ) - 6000. За допомогою 2,5 % розчину ПЕГ визначають концентрацію великомолекулярних ЦІК, 3,75 % - середньомолекулярних, 7,0 % - дрібномолекулярних. Після приготування розчинів їх послідовно додають до сироватки крові в кількості, як зображено на схемі [10].

Схема постановки:

I пробірка	II пробірка	III пробірка	IV пробірка
Контроль		Дослідні	
0,1 мл сироватки + 2,9мл боратного буфера	0,1 мл сироватки + 0,2мл боратного буфера + 2,7мл ПЕГ 2,5 % розчину	0,1 мл сироватки + 0,2мл боратного буфера + 2,7мл ПЕГ 3,75 % розчину	0,1 мл сироватки + 0,2мл боратного буфера + 2,7мл ПЕГ 7,0 % розчину.

Після внесення до пробірок всіх інгредієнтів вміст перемішати. Проби інкубуємо 1 годину при кімнатній температурі, після чого проводимо визначення концентрації ЦІК на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм у кюветі $1 \times 1 \text{ см}^3$ за оптичною густиною відповідних зразків. Отриманий на спектрофотометрі результат відповідає концентрації ЦІК в одиницях екстинкції, а після його множення на тисячу - отримували кількість ЦІК в умовних одиницях в 100 мл сироватки крові за формулою:

$$\text{ЦІК} = (E_1 - E_0) \times 1000, \text{ де}$$

E_1 - дослід, E_0 - контроль.

Конкретні приклади виконання.

Приклад 1. Хворий С, 39 р. Перебував на стаціонарному лікуванні з діагнозом: Артеріальна гіпертензія I стадії. Хворіє на артеріальну гіпертен-

зію протягом 3 років. У пацієнта спостерігався 1 ступінь підвищення АТ - (САТ - 150 мм. рт. ст., ДАТ - 95 мм. рт. ст.). У даного хворого не було виявлено ураження органів-мішеней: очне дно - без патологічних змін, протеїнурії/мікроальбумінурії не виявлено, ознак гіпертрофії міокарду лівого шлуночка (ТМШП за даними Ехо-КГ складала 9,2мм, ТЗСЛШ - 9,4 мм). Показники ліпідного обміну: ХС ЛПВЩ становив 1,2 ммоль/л, ТГ - 1,5ммоль/л; рівень глюкози натще 5,3 ммоль/л. Антропометричне обстеження: окружність талії - 90 см. В імунограмі рівень циркулюючих імунних комплексів становив: середнього розміру - 57,4ум.од., малого - 17,7 ум.од., великого розміру - 34,1 ум.од.

Приклад 2. Хворий А., 41 р. Перебував на стаціонарному лікуванні з діагнозом: Артеріальна гіпертензія I стадії. Метаболічний синдром. Хворіє

на артеріальну гіпертензію протягом 2,5-3 років. У пацієнта спостерігався 1 ступінь підвищення АТ - (САТ - 155 мм. рт. ст., ДАТ - 95 мм. рт. ст.). Ураження органів-мішеней у даного хворого не спостерігалось: було відсутнє генералізоване звуження артерій сітківки, відсутня гіпертрофія лівого шлуночка (ТМШП за даними Ехо-КГ складала 9,7мм, ТЗСЛШ - 9,4 мм), рівень креатиніну складав 86,5 мкмоль/мл, а швидкість клубочкової фільтрації - 75,0 мл/хв/1,73м². Метаболічний синдром у даного хворого проявився: явищами абдомінального ожиріння - окружність талії 105 см; артеріальною гіпертензією I стадії із 1 ступенем підвищення артеріального тиску - САТ - 155 мм рт. ст., ДАТ - 95 мм рт. ст. порушеннями ліпідного обміну у вигляді зниження вмісту ХС ЛПВЩ до 0,8 ммоль/л та підвищення рівня ТГ до 2,1 ммоль/л. Метаболічний синдром був верифікований на основі поєднання абдомінального ожиріння із артеріальною гіпертензією, порушеннями ліпідного і вуглеводного обмінів. Збільшення маси тіла із переважно абдомінальним типом відкладення жиру спостерігалось прогредієнтно впродовж 4 років. Пацієнт раніше не контролював показники ліпідного та вуглеводного обмінів. В імунограмі рівень циркулюючих імунних комплексів становив: середнього розміру - 64,5 ум.од., малого - 25,2 ум.од., великого розміру - 26,02 ум.од.

Приклад 3. Хворий Д, 53 р. Перебував на стаціонарному лікуванні з діагнозом: Артеріальна гіпертензія II стадії. Хворіє на артеріальну гіпертензію протягом 11 років. У пацієнта спостерігався 2 ступінь підвищення АТ - (САТ - 176 мм. рт. ст., ДАТ - 108 мм. рт. ст.). У даного хворого спостерігалась патологія судин сітківки - генералізоване звуження артерій та гіпертрофія лівого шлуночка (ТМШП за даними Ехо-КГ складала 12,2мм, ТЗСЛШ - 11,8мм). Показники ліпідного обміну: ХС ЛПВЩ становив 1,15 ммоль/л, ТГ - 1,5 ммоль/л; рівень глюкози натще 5,2 ммоль/л. Антропометричне обстеження: окружність талії - 88 см. В імунограмі рівень циркулюючих імунних комплексів становив: середнього розміру - 72,8 ум.од., малого - 32,2 ум.од., великого розміру - 23,12 ум.од.

Приклад 4. Хворий В, 51 р. Перебував на стаціонарному лікуванні з діагнозом: Артеріальна гіпертензія II стадії. Метаболічний синдром. Метаболічний синдром був верифікований на основі поєднання абдомінального ожиріння із артеріальною гіпертензією II, порушеннями толерантності до вуглеводів та гіперліпідемією IIб типу за класифікацією ВООЗ (1970). Тривалість захворювання на артеріальну гіпертензію як складову МС у даного пацієнта складала 13 років, ожиріння I ст. із переважно абдомінальним типом відкладення жиру спостерігалось впродовж 5 років. Призначеної дієти із виключенням великої кількості жирів та вуглеводів, які легко засвоюються, пацієнт не дотримувався, антигіпертензивні препарати приймав нерегулярно. Метаболічний синдром у даного хворого проявився: явищами абдомінального ожиріння - окружність талії 107 см на тлі загального ожиріння I ст. (індекс маси тіла 31,2 кг/м²), артеріальною гіпертензією II стадії із 2 ступенем підвищення артеріального тиску - САТ - 175 мм рт. ст., ДАТ - 108 мм рт. ст. із ознаками ураження органів-мішеней - гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ТМШП за даними Ехо-КГ складала 12,4мм, ТЗСЛШ - 12,1 мм); порушеннями ліпідного обміну у вигляді зниження вмісту ХС ЛПВЩ до 0,6 ммоль/л та підвищення рівня ТГ до 2,7 ммоль/л; порушеннями толерантності до вуглеводів - гіперглікемія натще 6,7 ммоль/л, постпрандіальна глікемія 9,6 ммоль/л. В імунограмі рівень циркулюючих імунних комплексів становив: середнього розміру - 80,8 ум.од., малого - 41,9 ум.од., великого розміру - 17,8 ум.од.

За запропонованим способом було обстежено 203 хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з метаболічним синдромом, і отримані результати виявили високу інформативність запропонованого способу в порівнянні зі способом-прототипом (табл.). Контрольну групу склали 30 здорових осіб, співставлених за віком та статтю.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP "Excel".

Таблиця

Концентрація ЦІК у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з метаболічним синдромом, в залежності від її стадії (М + m)

Досліджувані параметри	Артеріальна гіпертензія I стадія		Артеріальна гіпертензія II стадія		Контрольна група (n=30)
	АГ I ст без МС (n=41)	АГ I ст+МС (n=42)	АГ II ст без МС (n=60)	АГ II ст+МС (n=60)	
ЦІК великого розміру, ум. од	34,20*±0,86	26,18*±0,23**	23,61*±0,54 ^x	17,50*±**0,41 ^x	51,70±3,17
ЦІК середнього розміру, ум. од	58,65*±1,47	64,39*±1,61**	72,94*±1,82 ^x	81,47*±**2,04 ^x	34,54±2,02
ЦІК малого розміру, ум. од	17,98*±0,45	25,31*±0,63**	32,15*±0,80 ^x	41,87*±**1,05 ^x	10,94±1,13

Примітка: * - p < 0,05 - достовірність різниці показників відносно даних здорових осіб;

** - p < 0,05 - достовірність різниці показників між підгрупами хворих однієї стадії АГ залежно від наявності МС;

^x - p < 0,05 - достовірність різниці показників між підгрупами хворих на АГ з МС залежно від стадії АГ.

Отримані результати дослідження концентрації ЦІК різного молекулярного розміру співпали зі стадією хвороби, коли зростання тяжкості захворювання супроводжувалося підвищенням рівня патогенних ЦІК середнього та малого розміру.

Перевагою запропонованого способу є те, що він дозволяє чітко диференціювати ступінь тяжкості стадії артеріальної гіпертензії, поєднаної з метаболічним синдромом, є точним, інформативним, більш простим у виконанні, швидким у плані проведення дослідження, не потребує значних матеріальних витрат на реактиви та дозволяє отримати достовірні дані, які сприяють адекватній та достовірній оцінці ступеню тяжкості поєднаної патології, дозволяє вчасно призначити хворому необхідний курс лікування, враховуючи ступінь тяжкості захворювання.

Джерела інформації:

1. Горбась І.М., Смирнова І.П. Популяційні аспекти серцево-судинних захворювань у дорослого населення України / І.М. Горбась, І.П. Смирнова // *Новости медицины и фармации*.-2007. - № 12 (216). - С.3.

2. Мамедов М.Н. Значимость метаболического синдрома в клинической практике: диагностические основы и пути медикаментозной коррекции // *Новости медицины и фармации*.-2007. - № 10. - С. 16-17.

3. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцевосудинних захворювань. Методичні рекомендації. - К.-2009.-40 с.

4. Юбицкая Н.С. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома / Н.С. Юбицкая, М.В.Антонюк, Л.В. Веремчук, К.К. Ходосова// *Терапевтический архив*.-2009. - № 11. - С. 59-63.

5. Соломатина Л.В. Імунологічний статус та ремоделювання серця у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів / Л.В. Соломатина // *Вісник проблем біології і медицини*.-2005. - № 4. – С. 98-104.

6. Соломатина Л.В. Особливості фагоцитарної реактивності нейтрофілів у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів / Л.В. Соломатина // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*.-2005. - Т. 5. - №4 (12). – С. 42-44.

7. Бирюков А.А. Патогенетическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных с сочетанной хронической соматической патологией / А.А. Бирюков // *Імунологія та алергологія*.-2007. - № 2. - С. 81-82.

8. Патент № 33881, МПК(2006) G01 N33/00, Спосіб діагностики стадії гіпертонічної хвороби / Журавльова Л.В., Ковальова О.М.; заявник та патентовласник Журавльова Л.В., Ковальова О.М Харківський медичний університет, № U200804453; заявл. 08.04.2008; опубл. 10.07.2008, Бюл. № 13, 2008.-6с.

9. Патент № 44748, МПК(2009) A61B 5/021, A61B 5/02, G01N 33/48, G01N 33/48 Процес медикаментозної корекції мікрозапалення, асоційованого з інсулінорезистентністю, у хворих на артеріальну гіпертензію/ Оринчак М.А., Гаман І.О.; заявник та патентовласник Оринчак М.А., Гаман І.О., № U200905073; заявл. 22.05.2009; опубл. 12.10.2009, Бюл. № 19, 2009.-6с.

10. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylenglycol precipitation / V. Haskova, J. Kastik, L. Riha [et al.] // *Immunol. Forsch.*-1977. - Bd.-154. - №4. - P. 399-486.