



УКРАЇНА

(19) UA (11) 65805 (13) U
(51) МПК
G01N 33/49 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

1

2

(21) u201108508

(22) 07.07.2011

(24) 12.12.2011

(46) 12.12.2011, Бюл. № 23, 2011 р.

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

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

(57) Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на метаболічний синдром, що включає дослідження крові, який відрізняється тим, що до та після лікування визначають сироватковий рівень прозапальних цитокінів - фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкіну 1 β та інтерлейкіну-6 і при зниженні їх вмісту після лікування до значень, які не відрізняються від норми, оцінюють лікування як ефективне

Корисна модель, що заявляється, належить до галузі медицини, зокрема до терапії, кардіології, клінічної імунології і призначена для оцінки ефективності лікування хворих на метаболічний синдром.

Метаболічний синдром (МС) - це кластер факторів, які асоційовані з підвищенням ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань та цукрового діабету. МС - це одна із найбільш актуальних проблем сучасної терапії, яка являє собою поєднання абдомінального ожиріння, гіперглікемії, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, порушення системи гемостазу і хронічного субклінічного запалення, основою патогенезу якого є феномен інсулінорезистентності [1].

Основними "метаболічними факторами ризику" є атерогенна дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, підвищений рівень глюкози плазми, протромботичний стан та прозапальний стан [2].

Сьогодні більшість дослідників розцінює атерогенез як варіант розвитку імунного запалення у стінці артерій [3]. Про зв'язок атеросклерозу та запалення свідчать єдність гуморальних і клітинних реакцій, залучених у ці процеси. Ознаки локального неспецифічного запального процесу при атеросклерозі простежуються з найбільш ранніх стадій розвитку та ураження атеросклеротичної бляшки. У процесі атеросклеротичного запалення ключова роль належить клітинам крові моноцитам - макрофагам. При виникненні вогнища запалення в організмі виникає активація системи мононуклеарних фагоцитів, посилюється їх функціональна активність. Подібні зміни, але більш подовжені в часі, тривають і в процесі атерогенезу, а виник-

нення запальної реакції у збагаченій ліпідами атеросклеротичній бляшці розглядається як один з основних патогенетичних механізмів її дестабілізації [3, 4].

При запаленні й атеросклерозі адгезію (фіксацію) моноцитів і нейтрофілів на поверхні ендотелію активують одні й ті ж білки клітинних взаємодій: інтегрини на мембрані нейтрофілів і моноцитів, Е-селектин на мембрані ендотелію і Р-селектин - тромбоцитів. При обох синдромах виникає активна інфільтрація тканин циркулюючими у крові моноцитами і нейтрофілами (функціональні фагоцити). Як при запаленні, так і при атеросклерозі загибель функціональних фагоцитів шляхом некрозу призводить до активації синтезу клітинами хемоатрактантів і секреції інтерлейкінів, в першу чергу прозапальних ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6. Таким чином, синдром запалення і процеси атерогенезу складаються з одних і тих же функціональних реакцій [5].

МС розглядається як стан, що характеризується імунним запаленням низьких градацій [6]. Встановлено, що у хворих на МС спостерігається підвищений рівень окремих прозапальних цитокінів [6, 7], які є індукторами синтезу білків гострої фази: С-реактивного протеїну, фібриногену, інгібітора активатора плазміногену. Внаслідок того, що експресія фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) найбільше виражена в адипоцитах вісцеральної жирової тканини, даний цитокін та інтерлейкін 1 (ІЛ-1) здатні впливати на чутливість периферичних тканин до інсуліну. Крім того, ФНП- α розглядається як медіатор інсулінорезистентності при ожирінні [6, 8], знижує активність тирозинкінази інсулінового

(13) U
(11) 65805
(19) UA

рецептора, а також пригнічує активність внутрішньоклітинних транспортерів глюкози у м'язевій і жирових тканинах [9]. Наявність у пацієнтів з МС дисліпідемії та атеросклерозу теж обумовлює специфічні зміни в імунній системі, оскільки за останні роки накопичено велику кількість даних про участь імунних механізмів в патогенезі атеросклерозу та запропоновані так звані імунні теорії атерогенезу [10]. Тривала персистенція антигенів, зокрема ліпопротеїдів низької щільності, як вільних, так і у складі циркулюючих імунних комплексів, має велике значення для еволюції атеросклеротичного ураження, цитокинових взаємодій між CD3+лімфоцитами та моноцитами/макрофагами. Активізація фагоцитів вивільнює гідролітичні ензими, цитокини, хемокини та фактори росту.

Запалення різко змінює подальший обмін ліпопротеїдів низької щільності у стінці судин - ФНП- α та ІЛ-1 посилюють зв'язування ЛПНЩ з ендотелієм та гладкими м'язовими клітинами [11]. Комплексна терапія хворих на МС включає призначення статинів, які мають плейотропний ефект і, окрім зниження рівня холестерину, чинять ще й протизапальну та антитромболітичну дію. Статини зменшують активацію клітин запалення за рахунок пригнічення MCP-1, зменшення експресії ІЛ-8, гальмування синтезу металопротеїназ, пригнічення функції NK-клітин [11].

Існуючі на даний час способи оцінки ефективності лікування хворих на метаболічний синдром не можуть повною мірою оцінити результат проведеного лікування.

Так, відомий спосіб прогнозування та контролю ефективності лікування гіпертонічної хвороби [12], що включає біохімічне дослідження крові в процесі лікування, при якому як біохімічні критерії використовують активність хімази і альфа-1-інгібітору протеїназ у сироватці крові, за значенням яких до лікування прогнозують ефективність призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту при активності хімази менш 11,3 % і/або альфа-1-інгібіторів протеїназ більш 7,4 г/л, про ефективність лікування судять при досягненні активності хімази нормального значення ($11,3 \pm 2,3$ %) [12].

Проте даний спосіб лише забезпечує можливість прогнозувати ефективність призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту для лікування хворих на гіпертонічну хворобу, але не дозволяє адекватно оцінити лікування хворих на МС, однією із складових частин якого є артеріальна гіпертензія.

Відомий також спосіб "Процес медикаментозної корекції мікрозапалення, асоційованого з інсулінорезистентністю, у хворих на артеріальну гіпертензію", 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 мг/л призначають АК III покоління лерканідипін, БРА II кандесартан, аторвастатін та метформін протягом 2 місяців у терапевтично ефективних дозах, вибраний як прототип [13].

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 АГ та не враховуються особливості призначення антигіпертензивної терапії при поєднанні АГ конкретної стадії із МС [13].

В зв'язку з вищенаведеним видно, що вирішення проблеми адекватної оцінки ефективності лікування хворих на метаболічний синдром є надзвичайно актуальним.

Задача, яку вирішує корисна модель, що заявляється, полягає у створенні способу оцінки ефективності лікування хворих на метаболічний синдром, який би був точним, інформативним та дозволив отримати найбільш достовірні дані, які б сприяли адекватній оцінці результатів проведеного лікування.

Технічний результат, що досягається від вирішення задачі, на відміну від прототипу, полягає у підвищенні точності оцінки ефективності лікування за рахунок дослідження в сироватці крові концентрації прозапальних цитокинів -ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6 - та можливості призначення в подальшому адекватної терапії хворим на метаболічний синдром.

За доступними літературними даними такий спосіб оцінки ефективності лікування хворих на метаболічний синдром не відомий.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі який включає дослідження крові, згідно з корисною моделлю, до та після лікування досліджують сироватку крові, в якій визначають концентрацію прозапальних цитокинів ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6 і при зниженні їх рівня після лікування до значень, які достовірно не відрізняються від рівня здорових осіб, оцінюють лікування як ефективне.

Спосіб, що заявляється, здійснюється наступним чином.

Для проведення дослідження у хворого беруть кров (венозну) до та після лікування в кількості 5 мл. Кров центрифугують при 1500 об/хв. протягом 10 хвилин і після цього - знімають сироватку крові. В досліджуваній сироватці крові до та після лікування визначають вміст ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6 за допомогою сертифікованих в Україні наборів реагентів для імуноферментного аналізу Pro Con TOB "Протеиновый контур" (Росія).

Стандартний протокол аналізу.

1. В лунки планшета А1-Д1 вносять по 100 мкл стандартів ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6 із відомою концентрацією, в лунку Е1 вносять 100 мкл буфера (нульовий стандарт, в решту лунок вносять по 100 мкл сироваток для тестування).

2. Інкують 1 годину при $t+37$ °С при безперервному струшуванні.

3. Видаляють рідину із лунок, промивають лунки тричі біфосфатним буфером та двічі дистильованою водою.

4. В кожну лунку вносять по 100 мкл розчину вторинних антитіл.

5. Інкують 1 годину при $t+37^{\circ}\text{C}$ при безперервному струшуванні.

6. Видаляють рідину із лунок, промивають лунки тричі біфосфатним буфером та двічі дистильованою водою.

7. В кожну лунку планшета вносять по 100 мкл розчину кон'югату стрептавідину з пероксидазою хрину. Інкують 30 хвилин при $t+37^{\circ}\text{C}$ при безперервному струшуванні.

8. Видаляють рідину із лунок, промивають лунки тричі біфосфатним буфером та двічі дистильованою водою. Осушують планшет.

9. В усі лунки вносять розчин субстрату із фарбником. Інкують 20 хвилин при кімнатній температурі в місці, захищеному від прямих сонячних променів.

10. Зупиняють реакцію внесенням в кожну лунку по 50 мкл розчину сірчаної кислоти.

11. Виконують облік реакції за допомогою автоматичного фотометра при довжині хвилі 450 нм. Конкретні приклади виконання.

Приклад 1. 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 9,7 тмм, ТЗСЛШ - 9,4 мм), рівень креатиніну складав 86,5 мкмоль/мл, а швидкість клубочкової фільтрації - 75,0 мл/хв/1,73 м². 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 обміну. Збільшення маси тіла із переважно абдомінальним типом відкладення жиру спостерігалось прогредієнтно впродовж 4 років. Пацієнт раніше не контролював показники ліпідного та вуглеводного обмінів. Отримувал лікування антигіпертензивними препаратами - квінаприл по 20 мг 1 раз на добу та аторвастатин по 10 мг на добу. В імунограмі рівень ФНП- α в сироватці крові до лікування - 126 пг/мл, після лікування - 45 пг/мл, рівень ІЛ-1 β до лікування - 117 пг/мл, після - 42 пг/мл, сироваткова концентрація ІЛ-6 до лікування - 96 пг/мл, після лікування - 15 пг/мл.

Приклад 2. Хворий Д., 53 р. Перебував на стаціонарному лікуванні з діагнозом: Артеріальна гіпертензія II стадії. Метаболічний синдром. 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 12,2 мм, ТЗСЛШ - 11,8 мм). Показники ліпідного обміну: ХС ЛПВЩ становив 0,85 ммоль/л, ТГ - 2,5 ммоль/л; рівень глюкози натще 6,7 ммоль/л. Антропометричне обстеження: окружність талії - 98 см. Метаболічний синдром був верифікований на основі поєднання абдомінального ожиріння із артеріальною гіпертензією, порушеннями ліпідного та вуглеводного обмінів. Збільшення маси тіла із переважно абдомінальним типом відкладення жиру спостерігалось прогредієнтно впродовж 7 років. Пацієнт раніше не контролював показники ліпідного та вуглеводного обмінів. Отримувал лікування антигіпертензивними препаратами - квінаприл по 20 мг 1 раз на добу та карведилол по 12, 5 мг 2 рази на добу, аторвастатин не призначався. В імунограмі рівень ФНП- α в сироватці крові до лікування - 118 пг/мл, після лікування - 110 пг/мл, рівень ІЛ-1 β до лікування - 105 пг/мл, після - 110 пг/мл, сироваткова концентрація ІЛ-6 до лікування - 80 пг/мл, після лікування - 85 пг/мл.

Приклад 3. 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 ІІб 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 дотримувался, антигіпертензивні препарати приймал 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 12,4 мм, 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; порушенням толерантності до вуглеводів - гіперглікемія натще 6,7 ммоль/л, постпрандіальна глікемія 9,6 ммоль/л. Отримувал лікування антигіпертензивними препаратами - квінаприл по 20 мг 2 рази на добу, карведилол по 12, 5 мг 2 рази на добу, аторвастатин по 10 мг 1 раз на добу. В імунограмі рівень ФНП- α в сироватці крові до лікування - 145 пг/мл, після лікування - 49 пг/мл, рівень ІЛ-1 β до лікування - 129 пг/мл, після - 40 пг/мл, сироваткова концентрація ІЛ-6 до лікування - 110 пг/мл, після лікування - 13 пг/мл.

Проведені дослідження після етапу лікування показали достовірне зниження рівня прозапальних

цитокинів в групі хворих, які отримували терапію статинами.

По запропонованому способу було обстежено 213 хворих на метаболічний синдром, і отримані результати виявили високу інформативність запропонованого способу в порівнянні зі способом-прототипом (табл.). Контрольну групу склали 30 здорових осіб, співставлюваних за віком та статтю. Метаболічний синдром встановлювали за критеріями IDF, 2005 [1], діагноз вважали верифікованим за наявності трьох або більше його компонентів: артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, цукровий діабет II типу (ЦД II типу) або порушення толерантності до глюкози. Цукровий діабет II типу діагностували при глікемії натще більше 7,0 ммоль/л при неодноразовому дослідженні та постпрандіальній глікемії більше 11,1 ммоль/л. Порушення толерантності до вуглеводів визначали на основі рівня глюкози в плазмі через 2 години після навантаження від 7,8 ммоль/л та більше до 11,1 ммоль/л та менше. Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювали при середньому значенні трьох вимірів артеріального тиску 140/90 мм рт.ст. і більше. Ступінь ожиріння оцінювали за індексом маси тіла, що був більшим або дорівню-

вав 30 кг/м². Абдомінальний тип ожиріння встановлювали на основі співвідношення окружності талії до окружності стегон (для чоловіків - 0,90 та більше, для жінок - 0,85 та більше). Дисліпідемію визначали на основі підвищення рівня тригліцеридів $\geq 1,7$ ммоль/л, зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності $< 1,04$ ммоль/л для чоловіків та $< 1,29$ ммоль/л для жінок [1]. Враховуючи багатоконпонентність МС, його неоднорідність та те, що пацієнт з МС - це хворий високого ризику розвитку серцево-судинних подій, терапія таких хворих була комплексною і включала, як правило, декілька препаратів. Хворим призначали інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (квінапріл в добовій дозі 20-40 мг), блокатор α та β адренергічних рецепторів (карведилол в добовій дозі 12,5-25 мг), статини (аторвастатин в добовій дозі 10 мг). Імунологічне обстеження проводилося двічі: до лікування та через 6 місяців постійної терапії.

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

Таблиця

Вміст інтерлейкінів у сироватці хворих з МС в динаміці комплексної терапії з аторвастатином ($M \pm m$)

Показник	До лікування (n=213)	Після лікування (n=213)	Контрольна група (n=30)
ФНП- α , пг/мл	112,60 \pm 5,63*	47,25 \pm 2,36**	42,31 \pm 2,12
ІЛ-1 β , пг/мл	104,58 \pm 5,21*	42,11 \pm 2,10**	39,42 \pm 1,97
ІЛ-6, пг/мл	85,41 \pm 4,27*	13,21 \pm 1,65**	10,31 \pm 0,52

Примітки: * - достовірність різниці показників порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$)

** - достовірність різниці показників до та після лікування ($p < 0,01$)

Перевагою запропонованого способу є те, що він дозволяє чітко оцінити зменшення запального процесу, підтверджує покращення клінічного стану хворих, є високоінформативним завдяки використанню сертифікованих в Україні та доступних за ціною наборів реагентів виробництва НПО "Протейновий контур" (РФ-СПб), дозволяє чітко оцінити клініко-імунологічну ефективність лікування пацієнтів.

Джерела інформації:

1. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. Методичні рекомендації. - К.-2009.-40с.

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

3. Лутай М. И. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М. И. Лутай, И. П. Голикова, С. И. Деяк, В. А. Слободский // Украинський медичний часопис.-2006. - № 2. - С. 80-83.

4. Иммунные механизмы патогенеза атеросклероза / С. В. Зайков, В. Н. Жебель, О. П. Сер-

гиенко [и др.] // Иммунология та алергологія.-1999. - № 1-2. - С. 22-33.

5. 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.

6. Малижев В. О. Липоцитокіни в генезі цукрового діабету 2 типу / В. О. Малижев, Л. Є. Анастасій, О. С. Ларін // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.-2005. - №1 (10). - С. 3-25.

7. Кравчун П. Г. Активність інтерлейкіну-6 у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від варіанту перебігу захворювання / П. Г. Кравчун // Проблеми ендокринної патології.-2005. - № 4. - С. 23-29.

8. Павликова Е. П. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли при ишемической болезни сердца / Е. П. Павликова, И. А. Мерай // Кардиология.-2003. - № 8. - С. 68-71.

9. Сиволап Л. Д. Активність цитокинів, рівень лептину та інсуліноподібного фактора росту у хворих на інфаркт міокарда з метаболічним синдромом / Л. Д. Сиволап, Н. С. Михайлівська // Український терапевтичний журнал.-2008. - № 2. - С. 42-47.

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

11. Ломаковський О. М. Імунореактивність у хворих на стабільну стенокардію в динаміці комплексного лікування із застосуванням симвастатину / О. М. Ломаковський, Т. І. Гавриленко, О. М. Корніліна // Український кардіологічний журнал.-2007. - № 2. - С. 54-58.

12. Патент № 38056, А G 01 N33/48, Спосіб прогнозування та контролю ефективності лікуван-

ня гіпертонічної хвороби / Самохіна Л. Н., Гольдрін Є. М.; заявник та патентовласник Самохіна Л. Н., Гольдрін Є. М. № 2000052922; заявл. 23.05.2000; опубл. 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001.-6с.

13. Патент № 44748, МПК (2009) А61В 5/021, А61В 5/02, G01 N33/48, G01 N33/48 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.