



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **69782**

(13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/48** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 13250**

(22) Дата подання заявки: **10.11.2011**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.05.2012**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.05.2012, Бюл.№ 9**

(72) Винахідник(и):

**Залюбовська Олена Іллівна (UA),  
Кушніренко Інеса Василівна (UA),  
Майкова Тетяна Володимирівна (UA),  
Челкан Віра Володимирівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА ІНСТИТУТ  
ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ,  
пр. Правди, 96, м. Дніпропетровськ, 49074  
(UA)**

## (54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЦИТОКІНОВОГО ДИСБАЛАНСУ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки цитокінового дисбалансу включає розрахунок коефіцієнта співвідношення між прозапальними та протизапальними цитокинами. У сироватці крові визначають коефіцієнт концентрації прозапального цитокину фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), порівнюють, діагностують тип цитокінового дисбалансу.

**UA 69782 U**



Спосіб належить до галузі медицини, а саме до способів оцінки цитокінового статусу, може бути використаний як у стаціонарних, так і амбулаторних умовах для диференціальної діагностики цитокінового дисбалансу, визначення його типу, що в подальшому дає можливість визначити більш чітку терапевтичну тактику.

На теперішній час вітчизняними та закордонними дослідниками доведена патогенетична роль цитокінів у розвитку багатьох захворювань як шлунково-кишкового тракту, так і ендокринної системи [1, 2, 3]. Запуску цитокінового каскаду, який проявляє себе певною взаємодією цитокінів між собою, належить суттєва роль у патогенезі будь-якого інфекційно-запального та репаративного процесу [1, 4]. З одного боку, запалення розвивається саме за участю прозапальних цитокінів, до яких належить ФНП- $\alpha$ , у відповідь на пошкодження і проникнення в тканині патогенів. Цей цитокін синтезується у вогнищі запалення головним чином макрофагальними клітинами, активованими компонентами клітинної стінки патогенів, а також у відповідь на пошкодження тканин. З другого боку, ФНП- $\alpha$  активує метаболізм сполучної тканини, стимулюючи таким чином проліферацію фібробластів і клітин епітелію, що надзвичайно важливе для загоєння пошкодження і відновлення цілісності тканини.

Отже, на місцевому рівні ФНП- $\alpha$  відповідальний за всі послідовні етапи розвитку адекватної відповіді на впровадження патогену, забезпечення його локалізації і видалення, з наступним відновленням пошкодженої структури тканин, де б не розвивалася запальна реакція. Не менш важливе значення ФНП- $\alpha$  має також в регуляції диференціювання і функціональної активності лімфоцитів, тобто у формуванні специфічного імунітету.

Характер дії цитокінів в організмі залежить від їх рівня: в низьких концентраціях ФНП- $\alpha$  потрібний для адекватного формування місцевого запалення, з підвищенням його вмісту асоціюється розвиток системної запальної реакції, а патологічно високі концентрації приводять до стану септичного шоку і загибелі організму. Тому ФНП- $\alpha$  є маркером деструкції тканин при тривалому запаленні.

Більшість дослідників, що вивчали систему цитокінової ланки імунорегуляції при різних захворюваннях, свідчать про активацію ФНП- $\alpha$ , що відображується на тяжкості запального процесу [1, 5, 6]. Однак не завжди активація запалення проявляється гіперцитокінемією з експресією ФНП- $\alpha$  [7]. Основними умовами для його пошкоджуючого впливу на тканини, перш за все, є недостатність потужності ендогенної протизапальної системи, до якої належить ІЛ-10: лімфокін з молекулярною масою 17-21 kDa, продукується Т-клітинами, зокрема Т-хелперами 2 типу, який здатний інгібувати продукцію ФНП- $\alpha$ .

Для чіткого уявлення ролі цитокінового дисбалансу в формуванні деструктивних змін у слизовій оболонці гастродуоденальної зони є недостатнім вивчення тільки окремих показників, кожен з яких відображує певні етапи імунної відповіді на вплив інфекційних, хімічних, фізичних факторів, тощо.

На сьогодні відомі способи визначення тяжкості запального процесу у підшлунковій залозі за рівнем цитокінів, в тому числі, ФНП- $\alpha$  [8]. Суть цього способу полягає в оцінці тяжкості хронічного панкреатиту на підставі різних рівнів підвищення тільки прозапальних цитокінів.

Недоліком цього способу є відсутність врахування другої складової цитокінової ланки: інтерлейкінів з протизапальною дією, що є важливим для визначення не тільки наявності чи відсутності дисбалансу у цієї ланці імунорегуляції. Крім того, цей спосіб не дозволяє розмежувати фізіологічні та патологічні реакції цитокінів, оцінити рівень компенсаторних процесів, які мають значення на етапі реалізації запальної реакції та її регресії.

Також відомий спосіб використання коефіцієнта співвідношення між прозапальними та протизапальними цитокінами для прогнозування перебігу раневого процесу, що передбачає обчислення інтегральних показників прозапальних і протизапальних цитокінів та при певних значеннях коефіцієнта співвідношення між ними прогнозують розвиток гнійно-запальних або ускладнень сприятливий перебіг раневого процесу [9].

Недоліком цього способу є відсутність оцінки цитокінового дисбалансу як фізіологічного явища з точки зору компенсаторно-приспосовного процесу з боку імунної ланки регуляції, який включає мобілізацію протизапальної системи, зокрема, протизапальних цитокінів.

Найближчим аналогом до способу, що пропонується, є використання коефіцієнта співвідношення між прозапальними та протизапальними цитокінами з метою визначення несприятливого перебігу хронічного холециститу в поєднанні з гіпертонічною хворобою [10]. При цьому автори використовували співвідношення не тільки між прозапальними та протизапальними цитокінами ІЛ-4/ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6/ІЛ-4, а й різними представниками прозапальних цитокінів, зокрема, ІЛ- $\beta$  та ФНП- $\alpha$ , що не дає чіткого уявлення про характер цитокінового дисбалансу, який полягає у порушенні рівноваги саме між цитокінами з про- та протизапальною дією.

Недоліком цього підходу також є відсутність чіткого формулювання характеру цитокінового дисбалансу на підставі урахування індивідуальних особливостей співвідношення між цитокінами з про- та протизапальною дією, що дає можливість визначення, які імунopatологічні процеси відбуваються в організмі на етапі спостереження за хворим.

5 Даний спосіб, як найбільш близький до того, що заявляється, за суттю та ефектом, який досягається.

В основу корисної моделі поставлена задача - розробити найбільш об'єктивний та інформативний спосіб оцінки цитокінового дисбалансу з урахуванням індивідуальних особливостей співвідношення між ФНП- $\alpha$  та ІЛ-10, які у різних хворих мають різний характер та свідчать про різні імунopatологічні процеси в організмі.

10 Так, якщо при наявності клінічних ознаках запалення рівень ІЛ-10 підвищується у відповідь на помірне зростання концентрації ФНП- $\alpha$ , такий стан слід вважати компенсованим. Нормальний рівень ІЛ-10 при підвищенні вмісту ФНП- $\alpha$  свідчить про гіпореактивність з боку протизапальної ланки цитокінів, а зниження концентрації ІЛ-10 при значному зростанні ФНП- $\alpha$  вказує на декомпенсацію захисного потенціалу протизапального цитокіну.

15 Поставлена задача вирішується визначенням вираженості дисбалансу між прозапальною дією ФНП- $\alpha$  та протизапальною ІЛ-10, який характеризується величиною відношення концентрації в сироватці крові ФНП- $\alpha$  та ІЛ-10. Якщо коефіцієнт ФНП- $\alpha$ /ІЛ-10 складає  $(0,38 \pm 0,06)$  пг/мл - діагностують компенсаторний тип цитокінового дисбалансу, при його значеннях  $(0,83 \pm 0,07)$  пг/мл - діагностують гіпореактивний тип, а зростання коефіцієнта до  $(1,9 \pm 0,8)$  пг/мл та вище - визначають як декомпенсований тип цитокінового дисбалансу.

Загальними ознаками способу що заявляється та найближчого аналога є розрахунок коефіцієнта співвідношення між прозапальними та протизапальними цитокінами.

25 Відмітними ознаками є те, що у сироватці крові спочатку визначають концентрацію прозапального цитокіну фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), потім розраховують коефіцієнт співвідношення ФНП- $\alpha$  до ІЛ-10, і у випадку, коли рівень ФНП- $\alpha$  знаходиться в межах норми або незначно зростає  $(5,2 \pm 0,8)$  пг/мл, вміст ІЛ-10 підвищується до  $(13,7 \pm 0,3)$  пг/мл, а коефіцієнт ФНП- $\alpha$ /ІЛ-10 складає  $(0,38 \pm 0,06)$  пг/мл діагностують компенсаторний тип цитокінового дисбалансу; якщо рівень ФНП- $\alpha$  зростає до  $(8,3 \pm 0,6)$  пг/мл, вміст ІЛ-10 знаходиться у межах норми  $(10,0 \pm 0,3)$  пг/мл, а коефіцієнт ФНП- $\alpha$ /ІЛ-10 складає  $(0,83 \pm 0,07)$  пг/мл діагностують гіпореактивний тип цитокінового дисбалансу; якщо рівень ФНП- $\alpha$  збільшується до  $(10,5 \pm 1,4)$  пг/мл, вміст ІЛ-10 знижується до  $(5,1 \pm 0,8)$  пг/мл, а коефіцієнт ФНП- $\alpha$ /ІЛ-10 складає  $(1,9 \pm 0,8)$  пг/мл та вище діагностують декомпенсований тип цитокінового дисбалансу.

35 Відмінністю цього способу від інших, по-перше, є урахування всіх можливих варіантів співвідношення між ФНП- $\alpha$  та ІЛ-10, які спостерігаються в клінічній практиці: від недостатньої продукції цитокінів до підвищення їх рівня. При цьому враховуються і нормальні показники ФНП- $\alpha$  або ІЛ-10.

40 По-друге, виходячи з фізіологічної суті функціонування цих цитокінів, що в цілому відображає захисну реакцію організму, різні варіанти співвідношень ФНП- $\alpha$ /ІЛ-10 дають можливість правильно оцінити стан міжклітинної кооперації у цитокіновій ланці імунорегуляції. Визначені типи співвідношень ФНП- $\alpha$ /ІЛ-10 та їх правильна оцінка дозволяють стверджувати, що запальні та деструктивні зміни у тканинах залежать від поступових етапів розвитку цитокінового дисбалансу, що необхідно враховувати при розробці терапевтичної тактики. Так, компенсаторний тип цитокінового дисбалансу характеризує задовільний стан ендогенної протизапальної системи, спроможної забезпечити адекватний рівень адаптивних систем організму, і лікування хворих з цим типом не потребує імюнокорегуючої терапії. Напроти, гіпореактивний та особливо декомпенсований типи цитокінового дисбалансу є підґрунтям для включення в лікувальні схеми препаратів з імюномодельючими властивостями. В результаті визначення характеру цитокінового дисбалансу та правильна його оцінка дозволить уникнути поліпрагмазії і необґрунтованого призначення хворим медикаментозних засобів.

50 Спосіб здійснюють шляхом дослідження рівня прозапального ФНП- $\alpha$  та протизапального ІЛ-10 у сироватці крові методом імюноферментного аналізу, після чого розраховується коефіцієнт їх співвідношення.

55 Спосіб, що заявляється, має основну перевагу в порівнянні з відомими способами: дозволяє виявити основні розлади в імунній взаємодії, забезпечує більш точну інтерпретацію виявлених порушень, що особливо важливо для ранніх стадій захворювань, та дає можливість своєчасного призначення імюномодулюючої терапії.

Спосіб був застосований на кафедрі внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України та ДУ "Інститут гастроентерології АМН України" при обстеженні у 109 хворих з запально-деструктивними захворюваннями гастродуоденальної зони в поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом.

5 Спосіб, який заявляється, ілюструють клінічні спостереження:

#### Приклад 1

Пацієнт М., 41 роки був прийнятий у клініку захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки ДУ "Інститут гастроентерології АМН України" 08.02.2011 року зі скаргами на виражений біль в епігастральній та пілородуоденальній ділянках, що виникала, незалежно від прийому їжі, також нудоту та блювоту після їжі. Хворіє з 2004 року, коли вперше діагностували пептичну виразку дванадцятипалої кишки. Рецидиви захворювання відмічає сезонно 2 рази на рік.

10 Об'єктивно: харчування знижене. При обстеженні серцево-судинної та бронхолегеневої систем ознак патології не виявлено. При пальпації органів черевної порожнини живіт болючий в пілородуоденальній зоні, біль віддає у спину. Печінка не збільшена, край еластичної консистенції. Випорожнення і сечовипускання не порушені. Аналіз крові: Hb - 116 г/л, еритроцити -  $3,2 \times 10^{12}$ , лейкоцити -  $6,8 \times 10^9$ , ШЗЕ - 16 мм/год., сегментоядерні - 55 %, лімфоцити - 36 %, моноцити - 10 %.

15 При дослідженні у сироватці крові цитокінів рівень ФНП- $\alpha$  становив 7,7 пг/мл, ІЛ-10 - 9,9 пг/мл, при визначенні коефіцієнту ФНП- $\alpha$ /ІЛ-10 він був 0,78, що відповідало гіпореактивному типу цитокінового дисбалансу.

20 При ендоскопічному дослідженні 08.02.2011 р. діагностовано пептичну виразку дванадцятипалої кишки розміром 10 мм, глибиною 4 мм, рубцево-виразкову деформацію цибулини, уреазний тест позитивний. Ерозивна гастропатія в антральному відділі шлунка. Зі слизової оболонки антрального відділу шлунка взята біопсія для гістологічного дослідження, під час якого виявлена нейтрофільна інфільтрація не тільки поверхневого шару, а й міжзалозного простору, ознаки залозистої атрофії. За інтенсивністю клітинна інфільтрація оцінена як 3 ступінь.

25 На підґрунті скарг, анамнезу та проведених досліджень встановлено клінічний діагноз: пептична виразка дванадцятипалої кишки, активна фаза, середнього ступеня тяжкості, з вираженим больовим синдромом. Ерозивний гастрит з атрофією в антральному відділі шлунка.

30 Хворий протягом 24 доби одержував стандартне лікування: інгібітори протонної помпи, прокінетики, гастропротектори, антихелікобактерну терапію за схемою протягом 7 діб. Регресія больового синдрому встановлена на 12 добу лікування, диспепсичного синдрому - на 19 добу лікування.

35 При дослідженні у сироватці крові цитокінів рівень ФНП- $\alpha$  був в межах норми - 2,45 пг/мл, ІЛ-10 - мав тенденцію до нормальних показників - 12,0 пг/мл, коефіцієнт ФНП- $\alpha$ /ІЛ-10 складав 0,20. При ендоскопічному дослідженні виявлена рубцево-виразкова деформація цибулини дванадцятипалої кишки, загоєння виразкового дефекту.

#### Приклад 2

40 Пацієнт С., 36 років був прийнятий у клініку захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки ДУ "Інститут гастроентерології АМН України" 19.03.2011 року зі скаргами на біль в епігастральній та пілородуоденальній ділянках, по ходу кишечника. Біль в пілородуоденальній зоні посилювалась натще, іноді вночі та зменшувалась з прийомом їжі. Поряд з больовим синдромом виражений диспепсичний синдром: сухість у роті, печія, нудота. Хворіє з 2007 року, коли при обстеженні виявлений ерозивний гастродуоденіт. Рецидиви захворювання відмічає щорічно. Об'єктивно: шкіра та слизові оболонки не змінені. Органи бронхолегеневої та серцево-судинної систем не змінені. При пальпації органів черевної порожнини виявлена болючість в пілородуоденальній зоні, лівому підребер'ї. Печінка не збільшена, край еластичної консистенції. Фізіологічні відправлення не порушені. Аналіз крові: Hb - 132 г/л, еритроцити -  $5,3 \times 10^{12}$ , кольоровий показник - 1,1, лейкоцити -  $5,0 \times 10^9$ , ШЗЕ - 4 мм/год., сегментоядерні - 68 %, лімфоцити - 31 %, моноцити - 1 %.

50 При дослідженні у сироватці крові цитокінів рівень ФНП- $\alpha$  був помірно підвищений до 4,6 пг/мл, ІЛ-10 - зростав до 14,5 пг/мл, коефіцієнт ФНП- $\alpha$ /ІЛ-10 складав 0,32, що відповідало компенсаторному типу цитокінового дисбалансу.

55 При сонографічному дослідженні діагностовано хронічний панкреатит. При фіброгастродуоденоскопічному дослідженні у тілі та антральному відділі шлунка виявлені еритема та набряк слизової оболонки, в антральному відділі візуалізувались множинні гострі ерозивні дефекти розміром від 2 до 4 мм. В дванадцятипалій кишці на фоні еритеми виявлені поодинокі геморагії. Уреазний тест позитивний.

Зі слизової оболонки тіла та антрального відділу шлунка забрані біоптати для гістологічного дослідження, в результаті якого виявлений хронічний дифузний гастрит з ознаками загострення (нейтрофільна інфільтрація поверхневого шару), виражена дистрофія покровних епітеліоцитів. Залозистий епітелій не змінений. При фарбуванні зрізів за Шифом встановлена підвищена слизоутворююча функція покривного епітелію.

На підґрунті скарг, анамнезу та проведених досліджень встановлено клінічний діагноз: Ерозивний гастрит. Хронічний дуоденіт. Хронічний панкреатит.

Хворий протягом 21 доби одержував стандартне лікування: антихелікобактерну терапію за схемою протягом 7 діб, гастропротектори, інгібітори протонної помпи, прокінетики, панкреатичні ферменти. Регресія больового синдрому встановлена на 4 добу лікування, диспепсичного синдрому - на 7 добу лікування. При дослідженні у сироватці крові цитокінів рівень ФНП- $\alpha$  був в межах норми - 1,6 пг/мл, ІЛ-10 - мав тенденцію до нормальних показників - 12,4 пг/мл, коефіцієнт ФНП- $\alpha$ /ІЛ-10 складав 0,13.

#### Приклад 3

Хвора С., віком 55 років була прийнята у клініку захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки ДУ "Інститут гастроентерології АМН України" 04.04.2011 року зі скаргами на біль в епігастральній та пілородуоденальній зонах, обох підребер'ях, які виникали під час їжі та посилювались через 1,5 годину після її прийому. Поряд з больовим синдромом хвора скаржилась на загальну слабкість, нудоту, сухість у роті, нестійке спорожнення кишечника. Хворіє протягом 17 років, лікувалась амбулаторно або самостійно.

Об'єктивно: шкіра та слизові оболонки бліді. Органи бронхолегеневої та серцево-судинної фізикально не змінені. При пальпації органів черевної порожнини виявлена болючість в пілородуоденальній зоні, лівому підребер'ї, по ходу кишечника. Печінка не збільшена, край еластичної консистенції. Аналіз крові: Hb - 105 г/л, еритроцити -  $3,1 \times 10^{12}$ , лейкоцити -  $9,4 \times 10^9$ , ШЗЕ - 14 мм/год., сегментоядерні - 53 %, лімфоцити - 38 %, моноцити - 9 %.

При дослідженні у сироватці крові цитокінів рівень ФНП- $\alpha$  був підвищений до 10,1 пг/мл, ІЛ-10 - зниженим 5,3 пг/мл, коефіцієнт ФНП- $\alpha$ /ІЛ-10 складав 1,91, що відповідало декомпенсованому типу цитокінового дисбалансу.

При сонографічному дослідженні діагностовано хронічний панкреатит. При фіброгастродуоденоскопічному дослідженні слизова оболонка тіла, антрального відділу шлунка та дванадцятипалої кишки набряклі, бліді, складки згладжені. Слизова оболонка тіла атрофічна, в антральному відділі виявлені множинні гострі ерозії розміром до 2 мм та хронічні ерозії, множинні геморагії. В дванадцятипалій кишці на фоні еритеми виявлені множинні геморагії. Уреазний тест позитивний.

Зі слизової оболонки тіла та антрального відділу шлунка забрані біоптати для гістологічного дослідження. Результат гістологічного дослідження: в тілі шлунка поверхневий епітелій з ознаками вакуольної дистрофії, нейтрофільної інфільтрації, яка розповсюджується на шар фундальних залоз, кількість яких суттєво знижена. В ямковому епітелії виявлені келихоподібні клітини.

В антральному відділі шлунка в поверхневому шарі слизової оболонки нейтрофільна інфільтрація 3 ступеня, еозинофільна інфільтрація 1 ступеня. Залозистий епітелій не змінений, кількість пілоричних залоз суттєво знижена. При фарбуванні зрізів за Шифом встановлена знижена слизоутворююча функція покривного епітелію.

На підґрунті скарг, анамнезу та проведених досліджень встановлено клінічний діагноз: Ерозивний гастрит з атрофією слизової оболонки тіла та антрального відділу шлунка, кишковою метаплазією епітелію тіла шлунка. Хронічний дуоденіт. Хронічний панкреатит.

Хвора одержувала стандартне лікування протягом 24 доби: антихелікобактерну терапію за схемою протягом 7 діб, інгібітори протонної помпи, прокінетики, гастропротектори, панкреатичні ферменти. В результаті лікування зменшення больового синдрому встановлена на 10 добу лікування, але повної регресії його не відбулось, диспепсичний синдром залишався після повного курсу лікування. При дослідженні у сироватці крові цитокінів рівень ФНП- $\alpha$  залишався підвищеним до 8,1 пг/мл, ІЛ-10 - зниженим до 6,6 пг/мл, коефіцієнт ФНП- $\alpha$ /ІЛ-10 складав 1,20, що дало підставу включення до лікувальної схеми імуномодулятора ербісолу. Застосування якого дозволило досягти повної регресії больового синдрому.

При дослідженні у сироватці крові цитокінів рівень ФНП- $\alpha$  залишався підвищеним до 5,4 пг/мл, ІЛ-10 - підвищився до 7,9 пг/мл, коефіцієнт ФНП- $\alpha$ /ІЛ-10 складав 0,68.

Отже, за вивченням коефіцієнта співвідношення ФНП- $\alpha$ /ІЛ-10 вдалося визначити характер цитокінового дисбалансу та провести адекватну коригуючу терапію.

Джерела інформації:

1. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. - М.: Анахарсис, 2003. - 96 с.

2. Лазанович В.В., Маркелова Е.В. Мониторинг сывороточного уровня про- и противовоспалительных цитокинов при диффузном токсическом зобе // Фундаментальные исследования. - 2006. - №11 - С. 50-51

3. Rotondi M. Role of Chemokines in Endocrine Autoimmune Diseases. / M. Rotondi, L. Chiovato, S. Romagnani, [et al.] // Endocrine Reviews. - 2007. - Vol. 28. - Issue 5. - P. 492-520.

4. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2004. - Т. 3, №2. - С. 16-22.

5. Щербак В.А., Витковский Ю.А. Значение цитокинов в патогенезе хронического гастродуоденита, ассоциированного с H. pylori у детей. Педиатрия, 2005; 5: 11-13.

6. Москалев А.В., Голофеевский В.Ю., Ботиева В.И. и соавт. Коррекция бета-лейкином нарушений цитокинового статуса у больных с хроническими эрозиями желудка// Гастроэнтерология. - СПб, 2003. - №2. - 3. - С. 110.

7. Н.А. Зорин, Т.В. Аппельганс, Т.П. Маклакова, В.Н. Зорина. Сравнительное изучение уровней некоторых цитокинов, белков острой фазы, тиреотропного гормона и антител к тиреопероксидазе при лечении аутоиммунного тиреоидита. Цитокины и воспаление, 2006, №3.

8. Способ диагностики хронического панкреатита. Заявитель(и): Башкирский государственный медицинский университет Газизова А.Р.; Камилов Ф.Х.; Газизова Р.Р.; Виноградова М.А.; Валитова Э.Р. Номер патента: 2199748 Класс(ы) патента: G01N 33/50, G01N 33/532 Номер заявки: 2001113873/14 Дата подачи заявки: 21.05.2001 Дата публикации: 27.02.2003

9. Способ прогнозирования течения раневого процесса. Намоконов Е.В. (RU), Герасимов А.А. (RU), Хышиктуев Б.С. (RU), Давыдов С.О. (RU). Патентная информация Патент на изобретение №2285924 Дата публикации: 20 Октября, 2006 Классификация по МПК: G01N.

10. Хворостінка В.М. Активация інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-6 та фактора некрозу пухлин- $\alpha$  при поєднанні хронічного безкам'яного холециститу та гіпертонічної хвороби / В.М. Хворостінка, О.М. Біловол, Л.Р. Боброннікова // Український терапевтичний журнал, 2008. - №3. - С. 85-88.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки цитокинового дисбалансу, що включає розрахунок коефіцієнта співвідношення між прозапальними та протизапальними цитокінами, який **відрізняється** тим, що у сироватці крові визначають коефіцієнт концентрації прозапального цитокіну фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), а потім порівнюють значення коефіцієнтів, та по їх показникам діагностують тип цитокинового дисбалансу.

---

Комп'ютерна верстка А. Рябко

---

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

---

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