



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **86388**

(13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/49** (2006.01)

**G01N 33/68** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: **u 2013 08753**

(22) Дата подання заявки: **12.07.2013**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.12.2013**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.12.2013, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):

**Бичкова Ніна Григорівна (UA),  
Хайтович Микола Валентинович (UA),  
Красюк Олександр Анатолійович (UA),  
Бичков Олег Анатолійович (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,  
бульвар Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)**

**(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ПОЄДНАНУ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ДИСЛІПІДЕМІЄЮ**

**(57) Реферат:**

Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану із цукровим діабетом та дисліпідемією включає визначення в крові до та після лікування сироватковий рівень прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкіну  $1\beta$  (, інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-8.

**UA 86388 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до терапії, кардіології, ендокринології, клінічної імунології, і призначена для оцінки ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану із цукровим діабетом та дисліпідемією.

Протягом останніх десятиліть сформувався цілий комплекс патологічних станів, які об'єдналися у глобальну проблему - хвороби цивілізації. До них належать артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), надлишкова маса тіла та ожиріння, різноманітні дисліпідемії, цукровий діабет II типу (ЦД II типу) [1].

Провідними чинниками їх розвитку є малорухомий спосіб життя, вживання у їжу великої кількості жирів тваринного походження та простих вуглеводів, забруднення навколишнього середовища та паління. Проте, це лише вершина айсберга і багато питань стосовно виникнення даних хвороб ще тільки починають досліджувати. Всі вищезазначені «хвороби прогресу» мають спільні патогенетичні основи і є складовими компонентами метаболічного синдрому. Метаболічний синдром (МС) - це глобальна хвороба цивілізації та прогресу, яка являє собою поєднання надлишкової маси тіла або ожиріння із артеріальною гіпертензією, порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну або цукровим діабетом [2].

Ключовим патогенетичним моментом, який об'єднує АГ, ЦД II типу, дисліпідемії та ожиріння є розвиток субклінічного запалення [3, 4]. При розвитку надлишкової за інтенсивністю або тривалістю запальної відповіді втрачається її фізіологічна функція, що надалі призводить до напруження ендокринної системи з викидом у кров великих концентрацій гормонів та нейромедіаторів, активації цитокінових механізмів, залучення всіх ланок імунної системи в патологічні реакції. Процесом, який ініціює механізми запалення, є універсальна реакція перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). В результаті ПОЛ відбувається генерація активних форм кисню, індукція цитокінів, гормонів, факторів агрегації, що призводить до каскаду послідовних ланцюгів реакцій. На фоні оксидантного стресу активуються пускові "механізми системного запалення: синтез малонового діальдегіду, лейкотрієнів, тромбоксанів. Окислювальний стрес стимулює наднирники з викидом у кров адреналіну, що призводить до вазоспазму, збільшення об'єму циркулюючої крові, загального периферичного опору, підвищення артеріального тиску, що розвивається на фоні дисфункції ендотелію. Активні форми кисню потенціюють вплив на ренин-ангіотензинову систему, що призводить до ще більшої вазоконстрикції та підвищення артеріального тиску з порушенням функціональної цілісності ендотеліальної вистілки судин [5]. Розвиток АГ привносить свій негативний внесок у формування та підтримку інсулінорезистентності, як ключового механізму розвитку МС та ЦД II типу. Тривале підвищення симпатичної активності у скелетних м'язах викликає порушення щільності артеріол та капілярної сітки м'язів, а погіршення в них кровотоку призводить до зниження її транспорту та наростання інсулінорезистентності (ІР) [6, 7].

Абдомінально-вісцеральний тип ожиріння, який спостерігається при МС, розвивається внаслідок наростання гіпоксії та поламок в цитокіновому ланцюзі імунної системи в бік надлишкової продукції прозапальних, ключова роль серед яких належить ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 [8, 9]. ФНП- $\alpha$  є ключовим цитокіном у розвитку гіперінсулінемії, оскільки залучений і у формування ІР, індукує фосфорилування залишку серину у субстраті рецептора інсуліну - IRS-1, а фосфорильований таким чином IRS-1 діє як інгібітор активності інсулінового рецептору [10, 11].

Прозапальні цитокіни та С-реактивний протеїн (СРП) водночас, є маркерами високого кардіоваскулярного ризику, при цьому найбільш негативне прогностичне значення має поєднане підвищення СРП та індексу атерогенності.

Крім цього відомо, що існує позитивний зв'язок між рівнем СРП та величиною артеріального тиску [11, 12, 13].

Сьогодні більшість дослідників розцінює атерогенез як варіант розвитку імунного запалення у стінці артерій. 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 виникнення запальної реакції у збагаченій ліпідами атеросклеротичній бляшці розглядається як один з основних патогенетичних механізмів її дестабілізації [3, 4].

Отже, питання вивчення показників імунного та цитокінового статусу, системного запального процесу у хворих із поєднанням АГ, ЦД II типу та дисліпідеміями мають не лише наукове значення, але й є безумовно актуальними для практичної медицини, оскільки призведе до

зменшення матеріальних витрат на лікування таких хворих, зменшення відсотка інвалідності та смертності серед таких пацієнтів, а розробка способів контролю ефективності комбінованої терапії сприятиме покращенню надання висококваліфікованої медичної допомоги населенню.

Існуючі на даний час способи оцінки ефективності лікування хворих на АГ, поєднану із ЦД II типу та дисліпідеміями, не можуть повною мірою оцінити результат проведеного лікування.

Так, відомий спосіб прогнозування та контролю ефективності лікування гіпертонічної хвороби [14], що включає біохімічне дослідження крові в процесі лікування, при якому як біохімічні критерії використовують активність хімази і альфа-1-інгібітора протеаз 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 протеаз більш 7,4 г/л, про ефективність лікування судять при досягненні активності хімази нормального значення ( $11,3 \pm 2,3$  %).

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 АГ, поєднану із ЦД II типу та дисліпідемією.

Відомий також спосіб, 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- $\alpha$  та С-РП і при підвищенні рівня ФНП- $\alpha$  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 [15].

Хоча даний спосіб і 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 ефективності призначення комбінованої терапії при поєднанні АГ із ЦД II типу та дисліпідемією.

В зв'язку з вищенаведеним видно, що вирішення проблеми адекватної оцінки ефективності лікування хворих на АГ, поєднану із ЦД II типу та дисліпідемією, є надзвичайно актуальним.

Задача, яку вирішує корисна модель, що заявляється, полягає у створенні способу оцінки ефективності лікування хворих на АГ, поєднану із ЦД II типу та дисліпідемією, 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 полягає у підвищенні точності оцінки ефективності лікування за рахунок дослідження в сироватці крові концентрації прозапальних цитокінів - ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1Р, ІЛ-6 та ІЛ-8 - та можливості призначення в подальшому адекватної терапії хворим на АГ, поєднану із ЦД II типу та дисліпідемією.

За доступними літературними даними такий спосіб оцінки ефективності лікування хворих на АГ, поєднану із ЦД II типу та дисліпідемією, не відомий.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає визначення в сироватці крові активності хімази і альфа-1-інгібітора протеаз та визначення в крові ФНП- $\alpha$  та СРП, згідно з корисною моделлю, до та після лікування досліджують сироватку крові, в якій визначають концентрацію прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ІЛ-8 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- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ІЛ-8 за допомогою сертифікованих в Україні наборів реагентів для імуноферментного аналізу Pro Con ТОВ «Протеиновый контур» (Росія).

Стандартний протокол аналізу.

1. В лунки-планшета А1-Д1 вносять по 100 мкл стандартів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  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  $t +37^{\circ}\text{C}$  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 хрому. 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 фотометру при довжині хвилі 450 нм.

Конкретні приклади виконання.

Приклад 1. Хворий А., 41 р. Перебував на стаціонарному лікуванні з діагнозом: Артеріальна гіпертензія I стадії. Цукровий діабет II типу, компенсований. Гіперліпідемія ІІв. 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 м<sup>2</sup>. Гіперліпідемія ІІв проявилася порушеннями ліпідного обміну у вигляді зниження вмісту ХС ЛПВЩ до 0,8 ммоль/л та підвищення рівня ТГ до 2,1 ммоль/л на тлі підвищення вмісту загального холестерину до 6,9 ммоль/л. Цукровий діабет II типу проявлявся підвищенням рівня глюкози натще до 7,2 ммоль/л та постпрандіальної - до 11,6 ммоль/л. Отримував лікування - еналаприл по 20 мг 2 рази на добу, аторвастатин по 10 мг на добу, метформін по 850 мг 2 рази на добу.

В імунограмі: рівень ФНП- $\alpha$  в сироватці крові до лікування - 126 пг/мл, після лікування - 45 пг/мл, рівень ІЛ-1 $\beta$  до лікування - 117 пг/мл, після - 42 пг/мл, сироваткова концентрація ІЛ-6 до лікування - 96 пг/мл, після лікування - 15 пг/мл, вміст ІЛ-8 до лікування - 25 пг/мл, після лікування - 12 пг/мл.

Приклад 2. Хворий Д., 53 р. Перебував на стаціонарному лікуванні з діагнозом: Артеріальна гіпертензія II стадії. Цукровий діабет II типу субкомпенсований. Гіперліпідемія ІІв. 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 спостерігалася 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 7,7 ммоль/л. Отримував лікування антигіпертензивними препаратами - еналаприл по 20 мг 2 рази на добу та лерканідипін по 10 мг 1 раз на добу, аторвастатин 10 мг на добу та метформін по 850 мг 2 рази на добу.

В імунограмі: рівень ФНП- $\alpha$  в сироватці крові до лікування - 118 пг/мл, після лікування - 40 пг/мл, рівень ІЛ-1 $\beta$  до лікування - 105 пг/мл, після - 38 пг/мл, сироваткова концентрація ІЛ-6 до лікування - 80 пг/мл, після - лікування - 12 пг/мл, вміст ІЛ-8 до лікування - 30 пг/мл, після лікування - 13 пг/мл.

Проведені дослідження після етапу лікування показали достовірне зниження рівня прозапальних цитокінів в групі хворих, які отримували терапію статинами.

По запропонованому способу було обстежено 153 хворих на АГ, поєднану із ЦД II типу та дисліпідемією, і отримані результати виявили високу інформативність запропонованого способу в порівнянні зі способом-прототипом (табл. 1). Контрольну групу склали 35 здорових осіб, співставлюваних за віком та статтю. Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювали на основі Наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006 та згідно з Рекомендаціями Асоціації кардіологів України 2008, 2010. Цукровий діабет II типу діагностували при глікемії натще більше 7,0 ммоль/л при неодноразовому дослідженні та постпрандіальній глікемії більше 11,1 ммоль/л. 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. Враховуючи високий ступінь ризику виникнення фатальних та не фатальних ускладнень при поєднанні АГ із ЦД II типу, терапія таких хворих була комплексною і включала, як правило, декілька препаратів. Хворим призначали інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту

(еналаприл в добовій дозі 40 мг), антагоніст кальцію (лерканідипін в добовій дозі 10 мг), статини (аторвастатин в добовій дозі 10 мг) та метформін по 850 мг 2 рази на добу. Імунологічне обстеження проводилося двічі: до лікування та через 3 місяці постійної терапії.

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

Таблиця

Вміст інтерлейкінів у сироватці крові хворих на АГ, поєднаної із ЦД II типу та дисліпідемією, в динаміці комплексної терапії з аторвастатином ( $M \pm m$ )

Показник	До лікування (n=153)	Після лікування (n=153)	Контрольна група (n=35)
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	115,45 $\pm$ 5,21*	44,14 $\pm$ 2,75**	42,31 $\pm$ 2,12
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	102,86 $\pm$ 6,74*	41,56 $\pm$ 2,24**	39,42 $\pm$ 1,97
ІЛ-6, пг/мл	87,90 $\pm$ 2,28*	12,61 $\pm$ 0,72**	10,31 $\pm$ 0,52
ІЛ-8, пг/мл	34,76 $\pm$ 1,27*	13,29 $\pm$ 0,57**	12,84 $\pm$ 1,08

Примітки: \* - достовірність різниці показників порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ )

\*\* - достовірність різниці показників до та після лікування ( $p < 0,001$ )

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 «Протеиновый контур» (Росія), дозволяє чітко оцінити клініко-імунологічну ефективність лікування пацієнтів.

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 / 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. Дзяк, В.А. Слободский // *Український медичний часопис*. - 2006. - № 2. - С. 80-83.

4. Иммунные механизмы патогенеза атеросклероза / С.В. Зайков, В.Н. Жебель, О.П. Сергиенко [и др.] // *Імунологія та алергологія*. - 1999. - № 1-2. - С. 22-33.

5. Попова Т.П. Свободнорадикальные процессы в крови и структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов при метаболическом синдроме // *Автореф. дисс. на соиск. уч. ст. к.м.н.*, Ростов-на-Дону, 2009. - 26 с.

6. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // *Цитокины и воспаления*. - Т. 2, № 3. - 2003. - С. 26-35.

7. 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.

8. Малижев В.О. Ліпоцитокіни 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.

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

10. 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.

11. Сиволап Л.Д. Активність цитокінів, 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.

12. 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.

5 13. 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.

10 14. Патент № 38056, А G01N 33/48, Спосіб прогнозування та контролю ефективності лікування 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. - 6 с.

15 15. Патент № 44748, МПК(2009) А61В 5/021, А61В 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. - 6 с.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20 Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану із цукровим діабетом та дисліпідемією, що включає дослідження крові, який **відрізняється** тим, що до та після лікування в крові визначають сироватковий рівень прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну 1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) і при зниженні їх вмісту після лікування до значень, які не відрізняються від норми, оцінюють лікування як ефективне.

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

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