



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 90761

(13) U

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 15378**

(22) Дата подання заявки: **27.12.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.06.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.06.2014, Бюл.№ 11**

(72) Винахідник(и):

**Шевченко Борис Федорович (UA),
Бабій Олександр Михайлович (UA),
Татарчук Оксана Михайлівна (UA),
Кудрявцева Валентина Євгенівна (UA),
Пролом Наталія Вікторівна (UA)**

(73) Власник(и):

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

(54) СПОСІБ ІМУНОЛОГІЧНОЇ ОЦІНКИ СТУПЕНЮ ФІБРОЗУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

(57) Реферат:

Спосіб імунологічної оцінки ступеню фіброзу при хронічному панкреатиті включає визначення в сироватці крові рівня фактору некрозу пухлин α і трансформуючого фактору росту $\beta 1$. При цьому спочатку розраховують коефіцієнти по відношенню їх до норми, а потім визначають співвідношення коефіцієнта фактору некрозу пухлин α до коефіцієнта трансформуючого фактору росту $\beta 1$, далі по числовим інтервалам коефіцієнта співвідношення встановлюють ступінь фіброзу підшлункової залози при хронічному панкреатиті.

UA 90761 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб, та може бути використана для об'єктивної оцінки ступеню фіброзу підшлункової залози при хронічному панкреатиті.

Клітинні механізми виникнення і перебігу панкреатиту включають активацію запалення за допомогою медіаторів нейтрофільних гранулоцитів і моноклеарних макрофагів. Таких медіаторів (цитокінів) відомо більше 200, із них найбільший інтерес представляють фактор некрозу пухлин α (ФНП- α).

ФНП- α один з найбільш активних цитокінів, ключовий в процесі запалення. Його синтезують нейтрофіли, моноцити/макрофаги, Т-лімфоцити. У низьких концентраціях ФНП- α збільшує синтез адгезивних молекул на ендотеліальних клітинах, що дозволяє нейтрофілам прикріплюватися до стінки судин в місцях запалення. Активує респіраторний вибух у нейтрофілах, приводить до посилення клітингової потенції фагоцитуючих клітин. Окрім цитотоксичної функції захисту проти клітин пухлин, він активує нейтрофіли, Т- і В-лімфоцити, моноцити, активує хемотаксис. Цей цитокін є важливим гуморальним фактором неспецифічної резистентності, відіграє регулювальну роль у функціонуванні захисних сил організму. У великих концентраціях ФНП- α є важливим медіатором, що призводить до розвитку ендотоксин-індукованого септичного шоку [1, 2].

Встановлено, що цитокіни беруть участь в процесах фіброгенезу підшлункової залози. Зірчасті клітини, які відіграють значну роль в фіброзуванні даного органу, активуються прозапальними цитокінами гострофазної відповіді це трансформуючий фактор росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) та ФНП- α . TGF- $\beta 1$ продукується багатьма клітинами (основні продуценти - макрофаги), а також деякими пухлинними клітинами. Міцний деактивуючий фактор для моноцитів/макрофагів, суттєво знижує їх цитотоксичну і цитокінпродукуючу активність. Він діє синергічно з іншими макрофагдеактивуючими цитокінами. Підвищена активність TGF- $\beta 1$ може приводити до гіперпроліферативних процесів. TGF- $\beta 1$ відіграє основну роль в фіброгенезі підшлункової залози, стимулює ріст клітин мезенхімального походження і посилює синтез протеїнів екстрацелюлярного матриксу, таких як колаген, фібронектин і протеоглікани. ФНП- α підвищує синтез колагену панкреатичних зірчастих клітин, а TGF- $\beta 1$ підвищує експресію ростових факторів в підшлунковій залозі, які вже в свою чергу активують панкреатичні зірчасті клітини [3, 4, 5, 6, 7].

Як найближчий аналог [8] розглядається спосіб діагностики хронічного панкреатиту, який полягає в тому, що у сироватці крові відносно здорових осіб та пацієнтів з легким, середнім та тяжким ступенем хронічного панкреатиту визначають рівень ІЛ 1 β , ІЛ-8, ФНП- α , антагоніста до рецепторів ІЛ 1 β людини (А/ІЛ 1 β). Показано помірне підвищення рівня цитокінів при легкому ступені хронічного панкреатиту, значне підвищення рівня цитокінів при середньому та тяжкому ступені, що відображає ступінь гостроти процесу. Рівень цитокінів сироватки крові знаходиться в прямій залежності від тяжкості протікання захворювання. У зв'язку з тим, що клінічна картина хронічного панкреатиту відрізняється періодичністю протікання, динаміку зміни цитокінів (ІЛ 1 β , А/ІЛ 1 β , ІЛ-8, ФНО- α) досліджували по періодам захворювання. Так, зниження вмісту цитокінів спостерігалось у пацієнтів з легким ступенем хронічного панкреатиту вже в фазі ремісії, яка досягалася в ході лікування і спостерігалася при виписці пацієнта зі стаціонару. При хронічному панкреатиті середнього ступеня тяжкості - у фазі ремісії рівень цитокінів підвищується в 2,5-3,3 рази у порівнянні з контрольною групою. При тяжкому ступені хронічного панкреатиту рівень цитокінів у фазі ремісії залишається вищим за показники контрольної групи в 3-4,5 рази, що свідчить про незавершеність патологічного процесу та негативно впливає на якість діагностики.

Спосіб оцінки ступеню фіброзу підшлункової залози при хронічному панкреатиті, що заявляється, має ряд переваг перед найближчим аналогом (визначається рівень ФНП- α та TGF- $\beta 1$, розраховується коефіцієнт співвідношення кФНП- α /кTGF- $\beta 1$; визначаються числові діапазони розрахованих імунологічних коефіцієнтів для характеристики кожної з чотирьох стадій фіброзу підшлункової залози при хронічному панкреатиті) і може успішно застосовуватися в гастроентерології, особливо для пацієнтів на етапах фіброзною трансформації підшлункової залози при хронічному панкреатиті.

В основу корисної моделі поставлена задача розробки такого способу діагностики, який дозволив би встановити ступінь фіброзу підшлункової залози у пацієнтів з хронічним панкреатитом, що вплине на підвищення ефективності лікування та прискорить видужання пацієнтів.

Поставлена задача вирішується шляхом визначення в сироватці крові практично здорових осіб (контрольна група) та пацієнтів з хронічним панкреатитом рівнів ФНП- α і TGF- $\beta 1$, розраховується коефіцієнт їх співвідношення з показниками норми та визначається коефіцієнт співвідношення кФНП- α /кTGF- $\beta 1$.

У групи пацієнтів з I ступенем фіброзу підшлункової залози рівень кФНП- α дорівнює $(9,6 \pm 0,25)$ (інтервал менше 10,9), кTGF- $\beta 1$ відповідає значенню $(0,9 \pm 0,09)$ (інтервал менше 1,1) та коефіцієнт співвідношення кФНП- α /кTGF- $\beta 1$ дорівнює $(10,7 \pm 0,24)$ (інтервал більше 9,5). У групи пацієнтів з II ступенем фіброзу підшлункової залози рівень кФНП- α дорівнює $(12,3 \pm 0,39)$ (інтервал від 11 до 13,9), кTGF- $\beta 1$ відповідає значенню $(1,5 \pm 0,19)$ (інтервал від 1,2 до 2) та коефіцієнт співвідношення кФНП- α /кTGF- $\beta 1$ дорівнює $(8,2 \pm 0,42)$ (інтервал від 6,1 до 9,4). У групи пацієнтів з III ступенем фіброзу підшлункової залози рівень кФНП- α дорівнює $(16,2 \pm 0,87)$ (інтервал від 14 до 17), кTGF- $\beta 1$ відповідає значенню $(3,0 \pm 0,22)$ (інтервал від 2,1 до 3,6) та коефіцієнт співвідношення кФНП- α /кTGF- $\beta 1$ дорівнює $(5,4 \pm 0,66)$ (інтервал від 4,7 до 6). У групи пацієнтів з IV ступенем фіброзу підшлункової залози - рівень кФНП- α дорівнює $(19,2 \pm 0,79)$ (інтервал від 17,1 до 20), кTGF- $\beta 1$ відповідає значенню $(5,2 \pm 0,27)$ (інтервал від 3,7 до 6,1) та коефіцієнт співвідношення кФНП- α /кTGF- $\beta 1$ дорівнює $(3,7 \pm 0,33)$ (інтервал від 2,5 до 4,6) (Табл. 1).

Порівняльний аналіз заявленого способу та найближчого аналога дозволяє встановити, що вони мають ряд загальних ознак:

1. Визначення імунологічних показників здійснюється в сироватці крові пацієнтів з хронічним панкреатитом.

2. Визначення рівня прозапального цитокіну ФНП- α та TGF- $\beta 1$

Заявлений спосіб має наступні відмінності від найближчого аналога:

1. Розраховують коефіцієнти відношення ФНП- α та TGF- $\beta 1$ до норми.

2. Розраховують коефіцієнт співвідношення кФНП- α /кTGF- $\beta 1$.

3. Визначають числові діапазони імунологічних коефіцієнтів для характеристики ступеню фіброзу підшлункової залози при хронічному панкреатиті.

Таким чином, заявлений спосіб має суттєві відмінні ознаки у порівнянні з найближчим аналогом, які разом із вже відомими, дозволять досягнути технічний результат: отримати інформацію про особливості I, II, III та IV ступеню фіброзу підшлункової залози при хронічному панкреатиті на основі значень та числових діапазонів відповідних імунологічних показників і попередити при цьому побічні ефекти та ускладнення, підвищити діагностичне значення результатів дослідження, як наслідок, вирішити задачу корисної моделі.

Оцінка кількісних характеристик результатів дослідження базується на даних, отриманих авторами при вивченні імунологічних показників у 10 здорових осіб, які склали контрольну групу, та 35 пацієнтів з різним ступенем фіброзу, який був встановлений при морфологічному дослідженні біоптатів підшлункової залози, згідно класифікації Stolte (1987) [9], отриманих під час хірургічного лікування ускладнень хронічного панкреатиту: I ступінь фіброзу ($n=6$), II ступінь фіброзу ($n=9$), III ступінь фіброзу ($n=10$) і 4 група - IV ступінь фіброзу ($n=10$). Результати досліджень представлені в таблиці 1

Спосіб здійснюють наступним чином: у пацієнта вранці о 9 годині натщесерце проводиться забір 5 мл крові з ліктьової вени і в сироватці крові визначається рівень ФНП- α та TGF- $\beta 1$ по відношенню до норми, визначеної у практично здорових осіб, розраховується коефіцієнт кФНП- α , кTGF- $\beta 1$, а потім розраховується коефіцієнт співвідношення кФНП- α /кTGF- $\beta 1$. По числовим інтервалам коефіцієнта співвідношення встановлюється ступінь фіброзу підшлункової залози при хронічному панкреатиті. Кількісний рівень TGF- $\beta 1$ в сироватці крові визначається за допомогою імуоферментного аналізу [тест-набори фірми "Bender MedSystems", Австрія]. Визначення концентрації ФНП- α в сироватці крові проводили імуоферментним методом [тест набори фірми ЗАО "Вектор-бест" (м. Новосибірськ)].

Статистичні методи аналізу.

Розраховують концентрацію ФНП- α та TGF- $\beta 1$ в умовні одиниці по відношенню до контролю.

Концентрація ФНП- α ($2,20$ пг/мл) в контролі прийнята за 1 (ФНП- α).

кФНП- α в досліді = концентрації ФНП- α досліджуваної сироватки / на концентрацію ФНП- α в контролі.

Концентрація TGF- $\beta 1$ ($8525,5$ пг/мл) в контролі прийнята за 1 (TGF- $\beta 1$).

кTGF- $\beta 1$ в досліді = концентрації TGF- $\beta 1$ досліджуваної сироватки / на концентрацію TGF- $\beta 1$ в контролі.

Потім розраховують коефіцієнт співвідношення кФНП- α /кTGF- $\beta 1$.

Дослідженнями встановлено, що у групи пацієнтів з I ступенем фіброзу підшлункової залози рівень кФНП- α дорівнює $(9,6 \pm 0,25)$ (інтервал менше 10,9), кTGF- $\beta 1$ відповідає значенню $(0,9 \pm 0,09)$ (інтервал менше 1,1) та коефіцієнт співвідношення кФНП- α /кTGF- $\beta 1$ дорівнює $(10,7 \pm 0,24)$ (інтервал більше 9,5). У групи пацієнтів з II ступенем фіброзу підшлункової залози рівень кФНП- α дорівнює $(12,3 \pm 0,39)$ (інтервал від 11 до 13,9), кTGF- $\beta 1$ відповідає значенню $(1,5 \pm 0,19)$ (інтервал від 1,2 до 2) та коефіцієнт співвідношення кФНП- α /кTGF- $\beta 1$ дорівнює

(8,2±0,42) (інтервал від 6,1 до 9,4). У групи пацієнтів з III ступенем фіброзу підшлункової залози рівень кФНП-α дорівнює (16,2±0,87) (інтервал від 14 до 17), кTGF-β1 відповідає значенню (3,0±0,22) (інтервал від 2,1 до 3,6) та коефіцієнт співвідношення кФНП-α/кTGF-β1 дорівнює (5,4±0,66) (інтервал від 4,7 до 6). У групи пацієнтів з IV ступенем фіброзу підшлункової залози -
 5 рівень кФНП-α дорівнює (19,2±0,79) (інтервал від 17,1 до 20), кTGF-β1 відповідає значенню (5,2±0,27) (інтервал від 3,7 до 6,1) та коефіцієнт співвідношення кФНП-α/кTGF-β1 дорівнює (3,7±0,33) (інтервал від 2,5 до 4,6) (Табл. 1).

Запропонований спосіб ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1. Дослідження проведене здоровому добровольцю А., 36 років, вагою тіла 78 кг,
 10 який не скаржився на стан здоров'я та не мав гастроентерологічної патології в минулому, для визначення параметрів норми в контрольній групі. Вранці натщесерце проведено забір 15 мл крові із ліктьової вени. Визначено рівень ФНП-α, TGF-β1 і розраховано коефіцієнт їх співвідношення.

Встановлено, що рівень ФНП-α та TGF-β1 знаходиться у межах норми і відповідно складає
 15 1,9 пг/мл та 7823,2 пг/мл. кФНП-α=0,9; кTGF-β1=0,9; кФНП-α/кTGF-β1=1.

Запропонований спосіб у здорового добровольця свідчить про відсутність фіброзу підшлункової залози.

Приклад 2. Пацієнт З., 57 років, вага тіла 57 кг, історія хвороби № 558, що був госпіталізований у клініку ДУ "Інститут гастроентерології НАМН України" 21.02.2012 року з
 20 основним діагнозом: Постнекротична кіста підшлункової залози з нагноєнням.

Вранці до операції натщесерце проведено забір 5 мл крові із ліктьової вени. Визначався рівень ФНП-α, TGF-β1 і розраховано коефіцієнт їх співвідношення із показниками норми та визначено коефіцієнт співвідношення кФНП-α/кTGF-β1.

Встановлено, що рівень ФНП-α підвищено до 19,2 пг/мл, TGF-β1 склав 6750 пг/мл. кФНП-
 25 α=8,7; кTGF-β1=0,79; кФНП-α/кTGF-β1=11,0, що характерно для I ступеню фіброзу підшлункової залози.

Операція 28.02.2012 року - зовнішнє дренування кісти підшлункової залози.

Під час операції взято біопсійний матеріал з головки, тіла і хвоста підшлункової залози. За
 30 даними комп'ютерної морфометрії (маркировка 10/12) встановлено, що об'ємна доля фіброзної тканини за класифікацією Stolte відповідає I ступеню фіброзу підшлункової залози.

Таким чином, у даному випадку має місце I ступінь фіброзу підшлункової залози і дані імунологічного та морфологічного досліджень збігаються.

Приклад 3. Пацієнт К., 47 років, вага тіла 78 кг, історія хвороби № 3309, що був госпіталізований у клініку ДУ "Інститут гастроентерології НАМН України" 31.10.2011 року з
 35 основним діагнозом: Постнекротична кіста підшлункової залози. Хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит з вірсунгодилатацією.

Вранці до операції натщесерце проведено забір 5 мл крові із ліктьової вени. Визначався рівень ФНП-α, TGF-β1 і розраховано коефіцієнт їх співвідношення із показниками норми та визначено коефіцієнт співвідношення кФНП-α/кTGF-β1.

Встановлено, що рівень ФНП-α підвищено до 26,2 пг/мл, TGF-β1 склав 11615 пг/мл. кФНП-
 40 α=11,9; кTGF-β1=1,4; кФНП-α/кTGF-β1=8,5, що характерно для II ступеню фіброзу підшлункової залози.

Операція 16.11.2012 року - цистопанкреатоєюностомія на вимкнутій за Ру петлі тонкої кишки. Під час операції взято біопсійний матеріал з головки, тіла і хвоста підшлункової залози.
 45 За даними комп'ютерної морфометрії (маркировка 33/11) встановлено, що об'ємна доля фіброзної тканини за класифікацією Stolte відповідає II ступеню фіброзу підшлункової залози.

Таким чином, у даному випадку має місце II ступінь фіброзу підшлункової залози і дані імунологічного та морфологічного досліджень збігаються.

Приклад 4. Пацієнт С., 26 років, історія хвороби № 1905, вага тіла 54 кг, що був госпіталізований у клініку ДУ "Інститут гастроентерології НАМН України" 20.06.2011 року з
 50 основним діагнозом: Хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит з вірсунгодилатацією. Кальцинати голівки підшлункової залози. Зовнішнє дренування кісти в 2010 році.

Вранці до операції натщесерце проведено забір 5 мл крові із ліктьової вени. Визначався рівень ФНП-α, TGF-β1 і розраховано коефіцієнт їх співвідношення із показниками норми та
 55 визначено коефіцієнт співвідношення кФНП-α/кTGF-β1.

Встановлено, що рівень ФНП-α підвищено до 29,2 пг/мл, TGF-β1 склав 22100 пг/мл. кФНП-
 α=13,3; кTGF-β1=2,6; кФНП-α/кTGF-β1=5,1, що характерно для III ступеню фіброзу підшлункової залози.

Операція 05.07.2011 року - поздовжня панкреатоєюностомія на вимкнутій за Ру петлі тонкої
 60 кишки. Під час операції взято біопсійний матеріал з головки, тіла і хвоста підшлункової залози.

За даними комп'ютерної морфометрії (маркировка 20/11) встановлено, що об'ємна доля фіброзної тканини за класифікацією Stolte відповідає III ступеню фіброзу підшлункової залози.

Таким чином, у даному випадку має місце III ступінь фіброзу підшлункової залози і дані імунологічного та морфологічного досліджень збігаються.

- 5 Приклад 5. Пацієнт О., 57 років, вага тіла 74 кг, історія хвороби № 59, що був госпіталізований у клініку ДУ "Інститут гастроентерології НАМН України" 10.01.2012 року з основним діагнозом: Хронічний фіброзно-дегенеративний, калькульозний панкреатит з вірсунгоділяцією. Ускладнення: Тубулярний стеноз термінального відділу холедоха. Вранці до операції натщесерце проведено забір 5 мл крові із ліктьової вени. Визначався рівень ФНП- α , TGF- β 1 і розраховано коефіцієнт їх співвідношення із показниками норми та визначено коефіцієнт співвідношення кФНП- α /кTGF- β 1.

Встановлено, що рівень ФНП- α підвищено до 56 пг/мл, TGF- β 1 склав 55200 пг/мл. кФНП- α =25,5; кTGF- β 1=6,5; кФНП- α /кTGF- β 1=3,9, що характерно для IV ступеню фіброзу підшлункової залози.

- 15 Операція 25.01.2012 року - Операція Фрея, панкреатоєюностомія на вимкнутій за Ру петлі тонкої кишки, холецистектомія, холедохоеюностомія.

Під час операції взято біопсійний матеріал з головки, тіла і хвоста підшлункової залози.

За даними комп'ютерної морфометрії (маркировка 01/12) встановлено, що об'ємна доля фіброзної тканини за класифікацією Stolte відповідає IV ступеню фіброзу підшлункової залози.

- 20 Таким чином, у даному випадку має місце IV ступінь фіброзу підшлункової залози і дані імунологічного та морфологічного дослідження збігаються.

Заявлений спосіб, що застосований у відділі хірургії органів травлення Державної установи "Інститут гастроентерології НАМН України" у 35 пацієнтів, дозволив встановити, що у групи пацієнтів з I ступенем фіброзу підшлункової залози коефіцієнт співвідношення кФНП- α /кTGF- β 1 дорівнює (10,7 \pm 0,24); при II ступені фіброзу - (8,2 \pm 0,42); при III ступені фіброзу - (5,4 \pm 0,66); при IV ступені фіброзу - (3,7 \pm 0,33).

- 25 Отримані співвідношення кФНП- α /кTGF- β 1 дозволили визначити числові інтервали коефіцієнтів для характеристики ступеню фіброзу підшлункової залози при хронічному панкреатиті: при I ступені фіброзу - > 9,5, при II ступені фіброзу - 6,1-9,4, при III ступені фіброзу - 4,7-6, при IV ступені фіброзу - 2,5-4,6.

Таблиця 1

Рівень цитокінів в сироватці крові та коефіцієнти
у пацієнтів з різним ступенем фіброзу при хронічному панкреатиті

Показники	I ступінь фіброзу (n=6)	II ступінь фіброзу (n=9)	III ступінь фіброзу (n=10)	IV ступінь фіброзу (n=10)
ФНП- α , пг/мл	21,0 \pm 10,2	27,1 \pm 10,35	35,6 \pm 13,9	42,2 \pm 15,3
кФНП- α , ум. од.	9,6 \pm 0,25	12,3 \pm 0,39*	16,2 \pm 0,87*#	19,2 \pm 0,79*##
TGF- β 1, пг/мл	7672,3 \pm 3032,8	12787,5 \pm 1312,8	25575 \pm 7226,1#	44330 \pm 4545,4*##
кTGF- β 1, ум. од.	0,9 \pm 0,09	1,5 \pm 0,19•	3,0 \pm 0,22*#	5,2 \pm 0,27*##
кФНП- α , кTGF- β 1	10,7 \pm 0,24	8,2 \pm 0,42*	5,4 \pm 0,66*#	3,7 \pm 0,33*##

Примітки: 1. * - (p<0,01), • - (p<0,05) - достовірність відмінностей між групами пацієнтів з I та II, III, IV ступенем фіброзу; 2. # - (p<0,05) - достовірність відмінностей між групами пацієнтів з II та III, IV ступенем фіброзу; 3. + - (p<0,05) - достовірність відмінностей між групами пацієнтів з III та IV ступенем фіброзу.

Застосування заявленого способу в умовах клініки підтвердило його ефективність і можливість застосування у лікувальній практиці медичних установ. Даний спосіб дозволяє

підвищує ефективність діагностики для послідуного планового лікування.

Список використаної літератури

1. Пасиешвили Л.М. Состояние и роль цитокинового звена иммунитета в становлении и прогрессировании заболеваний пищеварительного канала / Л.М. Пасиешвили, М.В. Моргулис // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - № 3. - С. 8-11.
2. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции / И.С. Фрейдлин // Иммунология. - 2001. - № 5. - С. 4-7.
3. Царегородцева Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии. / Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова // М.: "Анахарсис". - 2003. - 96 с.
4. Camostate mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity / Gibo F., Ito T., Kawabe K. et al. // Lab. Investigation. - 2005. - Vol. 85, № 1. - P. 75-89.
5. Derynck R. TGF- β signalling in tumor suppression and cancer progression / R. Derynck, R.J Akhurst, A. Balmain // Nature Genet. - 2007. - Vol. 29. - P. 117-126.
6. Camostate mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity / F. Gibo, T. Ito, K. Kawabe et al. // Lab. Investigation. - 2005. - Vol. 85, № 1. - P. 75-89.
7. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis / Mews P., Phillips P., Fahmy R. et al. // Gut. - 2002. - Vol. 50, № 4. - P. 535-541.
8. Пат. 2199748 С2 Россия, МПК G01N33/50. Способ диагностики хронического панкреатита / Газизова А.Р., Камилов Ф.Х., Газизова Р.Р., Виноградова М.А., Валитова Э.Р. - заявка № 2001113873/14; заявл. 21.05.2001; опубл. 27.02.2003.
9. Stolte M. Chronische Pancreatitis / M. Stolte // Verh. Dtsch. Ges. Path. - 1987. - Vol. 71. - 175 p.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб імунологічної оцінки ступеню фіброзу при хронічному панкреатиті, що включає визначення в сироватці крові рівня фактору некрозу пухлин α і трансформуючого фактору росту $\beta 1$, який відрізняється тим, що спочатку розраховують коефіцієнти по відношенню їх до норми, а потім визначають співвідношення коефіцієнта фактору некрозу пухлин α до коефіцієнта трансформуючого фактору росту $\beta 1$, потім по числовим інтервалам коефіцієнта співвідношення встановлюють ступінь фіброзу підшлункової залози при хронічному панкреатиті: I ступінь фіброзу, інтервал - $> 9,5$, II ступінь фіброзу - $6,1-9,4$, III ступінь фіброзу - $4,7-6$, IV ступінь фіброзу - $2,5-4,6$.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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