УКРАЇНА

(19) UA (11) 104453 (13) U

(51) МПК (2016.01)
A61K 31/00
A61P 37/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 09360**

(22) Дата подання заявки: **28.09.2015**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.01.2016**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.01.2016, Бюл.№ 2**

(72) Винахідник(и):
**Наконечна Оксана Анатоліївна (UA),**
**Маракушин Дмитро Ігорович (UA),**
**Жерновая Марина Євгеніївна (UA),**
**Андросов Євген Дмитрович (UA)**

(73) Власник(и):
**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**,
пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)

(74) Представник:
**Євтушенко Тамара Григорівна**

## (54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ Й КОРЕКЦІЇ ІМУНОЛОГІЧНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В РОБІТНИКІВ ВИРОБНИЦТВА ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ

**(57)** Реферат:

Спосіб профілактики й корекції імунної недостатності в робітників виробництва хімічних речовин, зокрема простих поліефірів, включає призначення триовіту, імуноактивного препарату - ехінацеї пурпурової, коферментного препарату - нікотинаміду, фітопрепарату - авеолу, ентеросорбенту - фібрабету і гепатопротектору - силібору.

UA 104453 U

Корисна модель належить до медицини праці й може бути використаною в профілактиці й корекції імунологічної недостатності в робітників виробництва хімічних речовин, зокрема простих поліефірів (ППЕ).

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з широким розповсюдженням у господарській діяльності й побуті людини ксенобіотиків, у тому числі й ППЕ, тривалий контакт з якими, а також вихідними речовинами в процесі їх виробництва призводить до виникнення багатьох захворювань і патологічних станів. У той же час, кількість та якість існуючих способів проведення антидотної терапії й профілактичних заходів останніх залишає бажати кращого. Особливо це стосується корекції зсувів у такій важливій інтегративній системі людини, як імунна, недостатність якої є здебільшого центральною або однією з основних ланок патогенезу багатьох патологій.

Відомі способи корекції імунодефіциту при цілій низці захворювань шляхом використання різних, зрозуміло імуноактивних препаратів - амізону, тимогену, імунофану, глутаргіну, циклоферону, поліоксидонію, алфагіну, гепону, нуклеїнату та ін. [Патенти на корисні моделі України №№ 33194, 34800, 38022, 50474, 59665, 64826, 69268, 78291 і 84204 відповідно]. Так, існує спосіб корекції імунної недостатності, зокрема у хворих на гострий некротичний панкреатит, який полягає в тому, що пацієнтам вводять рекомбінантний інтерлейкін-2 "Ронколейкін®" [Патент на корисну модель України № 22938. Спосіб корекції імунної недостатності в хворих на гострий некротичний панкреатит. МПК А61К 31/00. Опубл. 25.04.2007, бюл. № 5].

Однак, даний спосіб сприяє покращенню лише абсолютного числа лімфоцитів та їх субпопуляцій $CD3^+$, $CD4^+$ і $CD8^+$ при цьому захворюванні, центральною ланкою патогенезу якого також є імунодефіцит. До того ж, останній в даному способі, як і в попередньо наведених, обумовлений ендогенними причинами, у той час як такий же стан у людини може виникати й в процесі її трудової діяльності, або в разі проживання в деяких особливих регіонах, тобто під впливом екзогенних факторів, що не виключає наявності деяких особливостей його перебігу, а тому й корекції та профілактики.

Відомі способи корекції імунодефіциту на тлі деяких захворювань саме в працівників промислових підприємств [Деклараційний патент на винахід № 63636 А. Спосіб корекції вторинного імунодефіциту на фоні хронічного бронхіту у працівників промислових підприємств. МПК А61К 31/00. Опубл. 15.01.2004, бюл. № 1; Деклараційний патент на винахід № 64375 А. Спосіб корекції вторинного імунодефіциту на фоні виразкової хвороби у працівників промислових підприємств. МПК А61К 31/00. Опубл. 16.02.2004, бюл. № 2].

Але ці способи передбачають призначення пацієнтам лише одного імуноактивного препарату, зокрема вже згаданого циклоферону, у той час як негативні екзогенні чинники можуть призвести й до інших порушень метаболізму, у зв'язку з чим також не виключено додаткове застосування відповідних препаратів. Так, існує спосіб корекції імунодефіцитного стану, що включає базисну терапію й додаткове одночасне пероральне введення талої води, а також препаратів "Мумійо-вітас", "Енсорал" чи "Білосорб-П", вітаміну Е [Деклараційний патент на винахід № 65232 А. Спосіб корекції імунодефіцитного стану. МПК А61К 31/355. Опубл. 15.03.2004, бюл. № 3], що дозволяє забезпечити й зниження синдрому ендогенної інтоксикації хворих, а також бактерицидний ефект.

Відомий також спосіб профілактики порушень імунологічної реактивності, зокрема в працівників виробництва азотної кислоти, вітамінно-мінеральним комплексом триовіт (по 2 капсули) й харчовою мінеральною добавкою неоселен (по 100 мкг у вигляді розчину) щодня, протягом 6 тижнів [Білько Т.О. Профілактика порушень імунологічної реактивності у працівників виробництва азотної кислоти препаратами "Триовіт" і "Неоселен": Автореф. дис. канд. біол. наук: 14.02.01 / Інститут медицини праці АМН України. - К., 2005. - 20 с.].

Цей спосіб профілактики й корекції імунологічних порушень є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю й результатом, який може бути досягнутий, тому його вибрано за найближчий аналог.

До недоліків найближчого аналога належить те, що в ньому використовуються препарати, які мають не основну для них саме активуючу дію на імунну систему, акцент робиться на корекцію лише деяких зсувів в останній, а також не враховується багато інших порушень, які мають місце в робітників, зайнятих у виробництві хімічних речовин. Так, як показали наші попередні дослідження, у робітників виробництва ППЕ спостерігаються не тільки порушення імунологічної реактивності та клітинного імунітету, а й порушення стану гуморального імунітету, зміни в протіканні основних нервових процесів кори головного мозку, ендокринні порушення, зміни активності оксидантно-антиоксидантної системи, зміни мембран як імунокомпетентних клітин (лейкоцитів), так і гепатоцитів, синдром "метаболічної інтоксикації". Крім цього,

враховуючи дію на робітників виробництва ППЕ екзогенних чинників зовсім іншої хімічної природи, ніж у разі найближчого аналога, слід очікувати й можливих особливостей зсувів показників, які характеризують імунну систему.

В основу корисної моделі поставлено задачу уточнення й розширення арсеналу профілактично-оздоровчих заходів для робітників, працюючих у виробництві хімічних речовин, зокрема ППЕ, шляхом зменшення в них проявів імунної недостатності.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі профілактики й корекції імунної недостатності в робітників виробництва хімічних речовин, що включає призначення препаратів триовіт і неоселен, хімічний елемент селен в яких має в деякій мірі й імунну активність, згідно з заявленим способом, робітникам виробництва ППЕ залишають триовіт і додатково внутрішньо призначають імуноактивний препарат ехінацею пурпурову, нікотинамід, що теж стимулює імунну систему й покращує її роботу, авеол, який стимулює зокрема неспецифічний імунітет, фібрабет, що сприяє оптимальній ентеросорбції, а також силібор, який разом з авеолом мають антиоксидантний і мембраностабілізуючий ефекти.

Технічний ефект способу профілактики й корекції імунної недостатності в робітників виробництва ППЕ обумовлений високою терапевтичною ефективністю препаратів комплексу, який заявляється, а також відсутністю їх негативного впливу на організм.

Спосіб виконують наступним чином:

Робітникам виробництва ППЕ призначають наступні профілактично-оздоровчі заходи:

1. Імуномодуляцію з використанням препарату рослинного походження ехінацея пурпурова, яка діє не тільки на клітинну, а й на гуморальну ланку імунітету, а також фактори природженої резистентності, настоянку трави (1 столову ложку трави залити склянкою кип'ятку й кип'ятити на водяній бані 10-15 хвилин) призначають по 1/3 склянки 3 рази на добу протягом 30 діб, повторюючи прийом через 6 місяців.

2. Вітамінотерапію з використанням триовіту по 1 капсулі 2 рази на добу після прийому їжі протягом 1 місяця, повторюючи курс через 6 місяців, і доповненням коферментного препарату нікотинаміду (вітаміну PP), який стимулює імунну систему, покращує енергетичні потреби клітин, позитивно впливає на функціонування головного мозку за умов хімічної інтоксикації, нормалізує вільнорадикальні й пероксидні процеси, запобігає окислювальному пошкодженню ліпідних і білкових компонентів біомембран, є субстратом утворення цикло-АДР-рибози й полі-АДР-рибози - регуляторів процесів сигнальної трансдукції й генної експресії клітин, приймає участь в окислювально-відновних процесах і тканинному диханні, є основним попередником у біосинтезі нікотинамідних коферментів НАД і НАДФ - переносників електронів в окислювально-відновних реакціях у мітохондріях, препарат призначають по 0,05 г 2 рази на добу після прийому їжі протягом 12 діб, повторюючи прийом через 6 місяців.

3. Фітотерапію з використанням комплексного рослинного препарату авеолу на основі вівса посівного: трава вівса посівного містить органічні кислоти - щавлеву, малонову, ерукову, а також кумарин, скополетин, вітаміни А, $B_1$, $B_2$ та Е, алкалоїд авенін має седативну дію, тритерпенові сапоніни чинять стимулюючий, антидепресивний та адаптогенний ефекти, сприяють підвищенню розумової й фізичної працездатності, стимуляції неспецифічного імунітету, основна фармакологічна дія авеолу зумовлена покращенням енергозабезпеченості тканин і клітин, підвищенням їх функціональної активності, мембраностабілізуючим та антиоксидантним ефектами, препарат призначають по 15-20 крапель 2-3 рази на добу за 30 хвилин до прийому їжі протягом 1 місяця, повторюючи курс через 6 місяців.

4. Ентеросорбцію з використанням препарату фібрабету в дозі 1 г/кг маси тіла протягом 10 діб, оскільки нами доказана саме імунотоксична дія ППЕ (ентеросорбент фібрабет - біологічно активна добавка, одержана з насінних оболонок висівок пшениці й гречки, насіння льону, білої глини (каоліну) та соку буряка столового, препарат містить вітаміни й мікроелементи).

5. Гепатопротекцію з використанням гепатопротектору на основі розторопші плямистої, зокрема препарату силібору, по 1 таблетці 3 рази на добу до прийому їжі протягом 1 місяця, повторюючи курс через 3 місяці.

Ефективність способу встановлена експериментально. Корекцію порушень імунітету застосовували в 67 робітників цехів хімічного виробництва ППЕ, в яких були вивчені біохімічні маркери до й після застосування способу корекції, що заявляється. Середній вік робітників основної групи становив 44 ±11,8 роки. Усі обстежені були особами чоловічої статі. Серед обстежуваних основної групи 28 чоловік за професією були апаратниками синтезу, 22 - апаратниками перегонки, 17 - апаратниками окислення й гідратації. Професійний стаж коливався від 5 до 20 років (у середньому 12±7,8 року). Контрольну групу склали 29 науково-технічних робітників, які не мали прямого контакту зі шкідливими факторами хімічного виробництва.

В обстежуваних робітників до корекції, поперед усього, спостерігалися гематологічні порушення (табл. 1): лейкоцитопенія (вміст лейкоцитів зменшувався на 29,5 %), лімфоцитопенія (вміст лімфоцитів знижувався на 18,5 %). Зростала, порівняно з контролем, відносна кількість паличкоядерних (на 56,1 %) і сегментоядерних (на 29,7 %) нейтрофільних лейкоцитів. Фагоцитарна активність (ФА) і фагоцитарне число (ФЧ) нейтрофілів знижувалися відповідно на 34,5 % й 24,2 %, що свідчило про порушення в системі неспецифічної резистентності організму. Збільшувалася відносна кількість еозинофілів (на 50,7 %). Порушення клітинного імунітету проявлялося також Т-лімфоцитопенією (вміст Т-лімфоцитів зменшувався на 34,0 %). Що ж стосується такого показника гуморального імунітету як В-лімфоцитів, то кількість їх зменшувалася на 28,9 %.

Для більш детального аналізу змін у клітинній та гуморальній ланках імунітету визначали вміст Т-клітин, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і всіх класів (A, G і M) імуноглобулінів (Ig) (див. табл. 1). Виявлено, порівняно з контролем, зменшення рівня СД3$^+$ на 34,0 % й СД4$^+$ - на 33,4 % на тлі практично незміненого рівня СД8$^+$. При цьому, значення імунорегуляторного індексу СД4$^+$/СД8$^+$ знижувалося з 2,1 до 1,5. З боку гуморального імунітету простежувалося зниження вмісту IgA - на 20,9 %, IgG - на 19,7 % й IgM - на 26,0 % на тлі підвищення рівня ЦІК (на 29,2 %).

У цілому наведені вище результати переконливо свідчать про розвиток вторинної імунної недостатності в організмі робітників, безпосередньо зайнятих у виробництві ППЕ.

Таблиця 1

Інформативні біохімічні показники стану імунної системи в робітників, зайнятих у виробництві ППЕ, до й після корекції (M±m)

| Показник | Контроль | До корекції | Після корекції |
|---|---|---|---|
| Лейкоцити, $10^9$/л | 5,86±0,61 | 4,13±0,38* | 4,83±0,56 |
| Лімфоцити, $10^9$/л | 2,16±0,09 | 1,76±0,08* | 1,90±0,13 |
| Нейтрофіли паличкоядерні, % | 4,1±0,2 | 6,4±0,3* | $^x$5,3±0,4* |
| Нейтрофіли сегментоядерні, % | 53,6±4,3 | 69,5±3,1* | 59,2±5,3 |
| ФА, % | 64,7±3,0 | 42,4±4,1* | 54,5±6,8 |
| ФЧ | 72,58±5,10 | 55,05±4,7* | 63,40±5,87 |
| Еозинофіли, % | 1,42±0,11 | 2,14±0,21* | $^x$1,60±0,13 |
| Т-лімфоцити, % | 69,13±4,12 | 45,60±2,05* | 52,96±4,79* |
| В-лімфоцити, % | 25,61±2,46 | 18,23±1,52* | 21,46±1,90 |
| СД3$^+$, % | 69,13±4,12 | 45,60±2,05* | $^x$54,57±4,10* |
| СД4$^+$, % | 43,75±3,84 j | 29,13±1,40* | $^x$35,62±3,15 |
| СД8$^+$, % | 21,34±2,05 | 19,72±1,80 | 20,63±1,95 |
| СД4$^+$/СД8$^+$ | 2,05±0,1 | 1,47±0,1* | 1,73±0,15* |
| IgA, г/л | 2,68±0,20 | 2,12±0,18* | 2,35±0,19 |
| IgG, г/л | 9,46±1,30 | 7,60±0,45* | 8,21±0,52 |
| IgM, г/л | 1,27±0,11 | 0,94±0,08* | 1,08±0,09 |
| ЦІК, г/л | 1,92±0,18 | 2,48±0,20* | 2,05±0,19 |

Примітка: у таблицях 1-2: * - вірогідність порівняно з контролем ($p<0,05$), $^x$ - вірогідність порівняно з показниками до корекції ($p<0,05$).

Після проведення профілактично-оздоровчих заходів у робітників, зайнятих у виробництві ППЕ, спостерігалася чітка тенденція наближення основних інформативних біохімічних показників стану імунної системи до значень контролю (див. табл. 1). Так, виявлено збільшення вмісту лейкоцитів (на 16,9 %), лімфоцитів (на 8,0 %), Т-лімфоцитів (на 16,1 %), В-лімфоцитів (на 17,7 %), СД3$^+$ (на 19,7 %; $P<0,05$), СД4$^+$ (на 22,3 %; $P<0,05$) і СД8$^+$ (на 4,6 %), значення ФА (на 28,5 %), ФЧ (на 15,2 %) і СД4$^+$/СД8$^+$ (на 17,7 %), а також зниження рівня паличкоядерних (на 17,2 %; $P<0,05$) і сегментоядерних (на 14,8 %) нейтрофілів, еозинофілів (на 25,2 %; $P<0,05$). Хоча, при цьому вміст паличкоядерних нейтрофілів ще залишався статистично значуще підвищеним порівняно з контролем (на 29,3 %), а рівень Т-лімфоцитів, СД3$^+$ і величина СД4$^+$/СД8$^+$, навпаки, статистично значуще зменшеними, відповідно на 23,4 %, 21,1 % й 15,6 %. Кількість IgA збільшувалася на 10,8 %, IgG - на 8,0 % й IgM - на 14,9 %, у зв'язку з чим досягала контрольних значень.

Нами попередньо встановлено, що ППЕ викликають і порушення структурно-функціональної організації мембран імунокомпетентних клітин. Так, що стосується стану мембран лейкоцитів, то кількість у них лізофосфатидилхоліну й лізофосфатидилетаноламіну (у % від загальної кількості фосфоліпідів, яка в контрольній групі складала 0,81±0,06 ммоль/г білка, а в дослідній - 0,86±0,07 ммоль/г білка) зростала, відповідно в 2,1 і 2,0 рази, а сфінгомієліну й фосфатидилетаноламіну - зменшувалася, відповідно на 22,5 % й 27,3 % (табл. 2).

Таблиця 2

Інформативні біохімічні показники стану мембран лейкоцитів у робітників, зайнятих у виробництві ППЕ, до й після корекції (M±m)

| Показник | Контроль | До корекції | Після корекції |
|---|---|---|---|
| Лізофосфатидилхолін | 1,29±0,21 | 2,68±0,03* | $^{x}$2,14±0,23* |
| Сфінгомієлін | 16,13±1,46 | 12,5±0,9* | 14,8±0,9 |
| Лізофосфатидилетаноламін | 1,22±0,15 | 2,49±0,31* | 1,87±0,23* |
| Фосфатидилетаноламін | 26,4±2,76 | 19,20±1,56* | 23,60±2,11 |

Після проведення профілактично-оздоровчих заходів спостерігалося вірогідне зниження вмісту лізофосфатидилхоліну й лізофосфатидилетаноламіну, відповідно на 20,1 % й 24,9 % порівняно з таким до корекції. Однак, ці показники залишалися вірогідно збільшеними порівняно з контрольною групою, відповідно на 65,9 % й 53,3 %. Кількість сфінгомієліну й фосфатидилетаноламіну мала тенденцію до збільшення порівняно з показниками до корекції й досягала значень контролю (див. табл. 2).

Отже, використання заявленого способу профілактики й корекції імунної недостатності сприяє зменшенню імунодефіциту в працівників виробництва ППЕ, підвищенню питомої ваги осіб, в яких протягом 6 місяців зберігаються нормальні показники імунітету.

Тому, отримані дані дозволяють вважати перспективним заявлений спосіб для широкого використання в медицині праці для профілактики й корекції імунної недостатності в робітників, праця яких безпосередньо пов'язана з виробництвом ППЕ.

Наводимо конкретний приклад використання заявленого способу.

Приклад

Робітник С., 47 років, праця його безпосередньо пов'язана з синтезом ППЕ, професійний стаж складає 18 років. В анамнезі рецидивні бронхіти, у деяких випадках з пневмоніями, хронічний пієлонефрит з частими загостреннями. Скаржиться на швидку втому. У клінічному аналізі крові: анемія, лейкоцитопенія, лімфоцитопенія. Результати імунограми: СД3$^{+}$ - 45 %, СД4$^{+}$ - 31 %, СД8$^{+}$ - 20 %, СД4$^{+}$/СД8$^{+}$ - 1,49, ФА - 42 %, ФЧ - 54,44, ЦІК - 2,5 г/л. Концентрація IgA - 2,06 г/л, IgG - 7,15 г/л, IgM - 0,95 г/л, що вказувало на наявність імунної недостатності. Кількість лізофосфатидилхоліну становила 2,71 %, сфінгомієліну - 12,59 %, лізофосфатидилетаноламіну - 2,54 % й фосфатидилетаноламіну - 19,18 % від загальної кількості фосфоліпідів у мембранах лейкоцитів, що свідчило про порушення структурно-функціональної організації мембран цих імунокомпетентних клітин.

Робітнику С. була призначена корекція виявлених змін в імунній системі, а саме: внутрішньо триовіт - по 1 капсулі 2 рази на добу після прийому їжі протягом 1 місяця, ехінацея пурпурова - по 1/3 склянки 3 рази на добу протягом 30 діб поспіль, нікотинамід - по 0,05 г, 2 рази на добу після прийому їжі протягом 12 діб, авеол - по 15-20 крапель 2-3 рази на добу за 30 хвилин до прийому їжі протягом 1 місяця, фібрабет - у дозі 1 г/кг маси тіла протягом 10 діб і силібор - по 1 таблетці 3 рази на добу до прийому їжі протягом 1 місяця.

При повторному обстеженні після завершення курсу корекції були отримані такі результати імунограми: СД3$^{+}$ - 55 %, СД4$^{+}$ - 36 %, СД8$^{+}$ - 21 %, СД4$^{+}$/СД8$^{+}$ - 1,71, ФА - 54 %, ФЧ - 63,72, ЦІК - 2,04 г/л. Концентрація IgA - 2,68 г/л, IgG - 9,46 г/л, IgM - 1,27 г/л. Кількість лізофосфатидилхоліну становила 2,20 %, сфінгомієліну - 14,87 %, лізофосфатидилетаноламіну - 1,93 % й фосфатидилетаноламіну - 23,56 % від загальної кількості фосфоліпідів у мембранах лейкоцитів.

Отже, під впливом проведеної корекції, стосовно до заявленого способу, у робітника С. було досягнуте відновлення імунологічного гомеостазу й нормалізація імунологічних показників. Для закріплення позитивного результату йому було рекомендовано через 3 місяці після завершення корекції повторити курс прийому силібору, а через 6 місяців - триовіту, ехінацеї пурпурової, нікотинаміду й авеолу.

Проведення диспансерного обстеження протягом 6 місяців після завершення повторного курсу корекції дозволило встановити, що весь цей час загострень хронічного бронхіту й

хронічного пієлонефриту в робітника С. не було, алергічних реакцій також не відмічено. Показники імунограми в робітника С. зберігалися в межах норми.

Таким чином, заявлений спосіб профілактики й корекції імунної недостатності в робітників виробництва, зокрема ППЕ, має суттєві переваги стосовно найближчого аналога. Він не потребує дефіцитних або коштовних ліків, останні є препаратами рослинного походження, а тому менш токсичні, ніж хіміопрепарати, і не викликають алергічних реакцій. Спосіб може проводитися в амбулаторних умовах. Він сприяє покращенню порушених у результаті тривалого впливу чужорідних хімічних сполук регуляторних і метаболічних процесів в організмі робітників і зменшенню в подальшому в них частоти загострень супутніх хронічних захворювань. Спосіб корисний для медицини захворювань хімічної етіології й може бути рекомендований для широкого впровадження в практику роботи профпатологічної служби, профільних науково-дослідних інститутів з метою надання медичної допомоги робітникам, які безпосередньо пов'язані з виробництвом ППЕ.

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб профілактики й корекції імунної недостатності в робітників виробництва хімічних речовин, що включає призначення триовіту, який **відрізняється** тим, що робітникам виробництва простих поліефірів триовіт призначають протягом 1 місяця й додатково внутрішньо - імуноактивний препарат ехінацею пурпурову, коферментний препарат нікотинамід, фітопрепарат авеол, ентеросорбент фібрабет і гепатопротектор силібор.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що настоянку трави ехінацеї пурпурової призначають по 1/3 склянки 3 рази на добу протягом 30 діб поспіль, повторюючи прийом через 6 місяців.
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що нікотинамід призначають по 0,05 г 2 рази на добу після прийому їжі протягом 12 діб, повторюючи курс через 6 місяців.
4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що авеол призначають по 15-20 крапель 2-3 рази на добу за 30 хвилин до прийому їжі протягом 1 місяця, повторюючи прийом через 6 місяців.
5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що фібрабет призначають у дозі 1 г/кг маси тіла протягом 10 діб.
6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що силібор призначають по 1 таблетці 3 рази на добу до прийому їжі протягом 1 місяця, повторюючи курс через 3 місяці.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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

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