



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86779** (13) **U**  
(51) МПК  
**G01N 33/48** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2013 08747</b>	(72) Винахідник(и): <b>Бичкова Ніна Григорівна (UA), Бичкова Світлана Анатоліївна (UA), Голик Лев Антонович (UA), Удовенко Наталія Сергіївна (UA), Чередніченко Любов Іванівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>12.07.2013</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.01.2014</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.01.2014, Бюл.№ 1</b>	(73) Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)</b>

## (54) СПОСІБ КОНТРОЛЮ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ПРИ ПЕРСИСТЕНЦІЇ CHLAMYDIA PNEUMONIA

### (57) Реферат:

Спосіб контролю ефективності лікування хворих на бронхіальну астму при персистенції Chlamydia pneumoniae шляхом дослідження до та після лікування сироватки крові. Визначають сироватковий вміст прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), і при зниженні їх концентрації після лікування до значень, які достовірно не відрізняються від норми, оцінюють лікування як ефективне.

UA 86779 U



Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, зокрема до внутрішніх хвороб, сімейної медицини, клінічної імунології та пульмонології, і призначена для контролю ефективності лікування хворих на бронхіальну астму (БА) при персистенції *Chlamydia pneumoniae*.

На сьогоднішній день існують багаточисельні експериментальні і клінічно доведені дані про те, що бронхіальна астма є імунозалежним захворюванням, в патогенезі якого особливе значення посідають порушення клітинної та гуморальної ланок імунної системи, а також цитокінів - медіаторів відповіді.

Проблема бронхіальної астми є однією із актуальних в сучасній клінічній медицині в зв'язку з її ростом і розповсюдженістю, тяжким перебігом у дитячому віці, труднощами в діагностиці, складністю вибору адекватної індивідуальної терапії та підвищенням летальності [1, 2, 3].

За даними ВООЗ розповсюдженість бронхіальної астми у світі коливається в середньому від 4 до 8 %, серед дитячого населення складає від 2 до 15 %. Згідно з даними епідеміологічного дослідження, проведеного у Києві в рамках міжнародного прогнозування ISAAC 1999-2000 рр., поширеність БА склала 6,1-8,1 % [4, 5]. Перші прояви захворювання за результатами даного дослідження відмічалися у 54,1 % хворих у ранньому віці, а у 14,3 % з них - на першому році життя. Рання ж діагностика захворювання відмічена лише у 9,5 % випадків, що свідчить про факт пізньої діагностики хвороби.

В Україні цей відсоток в дитячій популяції складає 5-10 % [6]. За даними МОЗ України інвалідизація хворих внаслідок хвороб органів дихання становить 5,3 % від загального рівня і зумовлена, головним чином, бронхіальною астмою. Порівняно з 1992 роком інвалідизація хворих бронхіальною астмою збільшилася в 3 рази. Однією із важливих причин зростання захворюваності на бронхіальну астму та її недостатньо ефективного лікування є порушення імунного гомеостазу хворих на бронхіальну астму, формування у них імунної недостатності, коли страждають різні ланки імунної системи - клітинна, гуморальна, фагоцитарна, а за наявності бронхообструктивного синдрому, що супроводжує бронхіальну астму - і формування аутоімунного процесу. У підтримці останнього значну роль відіграє мікрофлора, особливо мікробно-вірусні асоціації, персистенція на слизових оболонках хворих на бронхіальну астму, атипичних збудників *Chlamydia pneumoniae* та *Mycoplasma pneumoniae*, вплив негативних екологічних чинників, які сприяють зростанню екологічного навантаження на організм [7].

На даний час вже доведена значуща роль *Chlamydia pneumoniae* у виникненні уражень дихальної системи. Вона розглядається як збудник 5-20 % гострих та хронічних респіраторних захворювань, сприяє виникненню загострень бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень [8-15].

Особливості патогенезу цієї інфекції - складний життєвий цикл хламідій, внутрішньоклітинне розташування збудника, тривала персистенція в організмі спричиняє певні труднощі в діагностиці та розробці лікувально-діагностичних заходів [10, 11]. Особливістю хламідійної інфекції є також і те, що *Chlamydia pneumoniae* як внутрішньоклітинний збудник викликає порушення в імунній системі, при цьому і сам перебіг захворювання відбувається на фоні зниження імунологічної реактивності організму [7, 12].

На даний час значна кількість досліджень присвячена вивченню ролі імунокомпетентних клітин при бронхіальній астмі, продукції активованими тучними клітинами прозапальних цитокінів, які, в свою чергу, стають індукторами наступної продукції Т-хелперами 2 типу ІЛ-4 та ІЛ-5; ІЛ-4 ж є основним цитокіном, що переключає В-лімфоцити на синтез ІgE і лише незначна кількість робіт частково висвітлює стан імунної системи у хворих на бронхіальну астму при наявності атипичних збудників [7, 12].

В останні роки встановлено, що хламідії мають здатність утворювати колонії в ендотелії, пошкоджуючи судинну стінку, і, таким чином, провокують імунну відповідь з утворенням прозапальних цитокінів, що призводить до дестабілізації та наростання тяжкості перебігу захворювання.

Зміни функціонального стану імунокомпетентних клітин та дисбаланс імунних факторів захисту та агресії, в тому числі про- та протизапальних цитокінів, сприяють підвищенню рівня ЦІК в крові хворих на БА, а при зниженні фагоцитарної активності нейтрофілів - і порушенню їх елімінації із організму. Останні, залежно від молекулярного розміру та стану фагоцитарної системи пацієнта, можуть або знаходитись в циркуляції, або фіксуватись у тканинах ендотелію судин, а при приєднанні до антитіл, - складових ЦІК, - комплекта, викликати його активацію і, таким чином, сприяти запуску пошкоджуючого патологічного процесу, активність якого тісно пов'язана із накопиченням вмісту ЦІК в кровотоці та блокуванням ними CD 2- та CD 3-рецепторів на Т-лімфоцитах.

Існуючі на даний час способи оцінки ефективності лікування хворих на бронхіальну астму не можуть повною мірою оцінити її за наявності персистенції *Chlamydia pneumoniae*.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, вибраний як найближчий аналог (прототип), є спосіб оцінки ефективності імунокорекції у хворих на бронхообструктивний синдром, що супроводжує бронхіальну астму [16].

Даний спосіб базується на визначенні в крові хворих на бронхіально-обструктивний синдром, що супроводжує бронхіальну астму, вмісту CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 16+, CD 22+ - лімфоцитів, концентрації сироваткових Ig G, Ig A, Ig M та ЦІК, і при нормалізації їх рівня після лікування та покращенні клінічного стану хворих роблять висновок про ефективність проведеного лікування.

Проте даний спосіб дозволяє лише детально оцінити стан імунної системи та визначити тип імунodefіциту у хворих на бронхіально-обструктивний синдром, що супроводжує бронхіальну астму, і призначити імункоригуючу терапію на основі визначення індивідуальної чутливості лімфоцитів до імунomodуляторів, але не дозволяє контролювати ефективність призначеного лікування хворим на бронхіальну астму при персистенції *Chlamydia pneumoniae*, яка значною мірою впливає на цитокіновий статус пацієнта.

В зв'язку з вищенаведеним видно, що вирішення проблеми адекватного контролю ефективності лікування хворих на бронхіальну астму, поєднану з респіраторним хламідіозом, є надзвичайно актуальним.

Задача, яку вирішує корисна модель, що заявляється, полягає у створенні способу контролю ефективності лікування хворих на бронхіальну астму при персистенції *Chlamydia pneumoniae*, який би був точним, інформативним та дозволив отримати найбільш достовірні дані, які б сприяли адекватному контролю результатів проведеного лікування хворих на бронхіальну астму при персистенції *Chlamydia pneumoniae*, із застосуванням різних схем терапії.

Технічний-результат, що досягається від вирішення задачі, полягає у підвищенні точності контролю ефективності лікування за рахунок дослідження в сироватці крові концентрації прозапальних цитокінів - ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 - та можливості призначення в подальшому адекватної терапії хворим на бронхіальну астму при персистенції *Chlamydia pneumoniae*.

Відмінною особливістю способу, що заявляється, є використання як маркера ефективності лікування бронхіальної астми при персистенції *Chlamydia pneumoniae* концентрації прозапальних цитокінів - ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6, які мають патогенетичне значення в перебігу бронхіальної астми, і зниження рівня яких співпадає з покращенням клінічного стану пацієнтів.

За доступними літературними даними такий спосіб контролю ефективності лікування хворих на бронхіальну астму при персистенції *Chlamydia pneumoniae* невідомий.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає дослідження крові, згідно з корисною моделлю, досліджують до та після лікування сироватку крові, визначають сироватковий вміст прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), і при зниженні їх концентрації після лікування до значень, які не відрізняються від норми, 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 хв. і після цього знімають сироватку крові. В досліджуваній сироватці крові до та після лікування визначають вміст ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  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- $\alpha$ , 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 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.

Наявність хламідійної інфекції оцінювали за детекцією ДНК *Chlamydia pneumonia*, яку проводили в біологічному матеріалі ампліфікаційним методом в полімеразній ланцюговій реакції та визначенням рівня специфічних антихламідіофільних Ig G- та Ig M-антитіл до *Chlamydia pneumonia* методом ІФА.

Конкретні приклади виконання.

Приклад 1. Хвора М., 22 роки. Перебувала на стаціонарному лікуванні. Діагноз - бронхіальна астма, середньотяжкий перебіг, період ремісії. Хворіє на бронхіальну астму із 13 років. Титр Ig G-антитіл до *Chlamydia pneumonia* 1:40. Отримувала лікування відповідно до Наказу № 128 МОЗ України від 19.03.2007 р "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". Додатково до базисної терапії призначався імуномодулятор "Поліоксидоній".

В імунограмі рівень ФНП-а в сироватці крові до лікування - 147 пг/мл, після лікування - 54 пг/мл, рівень ІЛ-1 $\beta$  до лікування - 132 пг/мл, після - 46 пг/мл, сироваткова концентрація ІЛ-6 до лікування - 110 пг/мл, після лікування - 14 пг/мл.

Приклад 2. Хворий Л., 19 років. Перебував на стаціонарному лікуванні. Діагноз - бронхіальна астма, легкий перебіг, період ремісії. Хворіє на бронхіальну астму із 16 років. Титр Ig G-антитіл до *Chlamydia pneumonia* 1:10.

В імунограмі рівень ФНП- $\alpha$  в сироватці крові до лікування - 124 пг/мл, після лікування - 47 пг/мл, рівень ІЛ-1 $\beta$  до лікування - 119 пг/мл, після - 39 пг/мл, сироваткова концентрація ІЛ-6 до лікування - 96 пг/мл, після лікування - 12 пг/мл.

Проведені дослідження після етапу лікування показали достовірне зниження рівня прозапальних цитокінів в групі хворих на бронхіальну астму при персистенції *Chlamydia pneumonia*.

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

По запропонованому способу було обстежено 145 хворих на бронхіальну астму, які мали супутню хламідійну інфекцію. Контрольну групу склали 35 здорових осіб, яких порівнювали за віком та статтю. Всі хворі отримувала лікування відповідно до Наказу № 128 МОЗ України від 19.03.2007 р "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" та були розподілені на 2 групи - традиційну базисну терапію одержували 65 хворих; 80 хворим додатково до базисної терапії призначали препарат поліоксидоній згідно з інструкцією виробника та враховуючи його властивості - по 6 мг внутрішньом'язово через день, курсом 5 ін'єкцій.

Поліоксидоній - похідний співполімер N - оксиду полі-1,4-етилєнпиперазину і (N-карбоксіетил)-1,4-етилєнпиперазін-бромід - являє собою пористу масу з жовтим відтінком, що розчиняється у воді, водному розчині натрію хлориду, новокаїні. Гігроскопічний, молекулярна маса від 60000 до 100000. Випускається у флаконах, кожен флакон містить 0,006 г поліоксидонію, допоміжні речовини: маніт, полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний, бета-каротин. Останнім часом з'явився препарат у вигляді ректальних супозиторіїв та таблеток. Препарат має імуномодулюючу дію, підвищує резистентність організму по відношенню до різноманітних інфекційних захворювань. В основі механізму імуномодулюючої дії поліоксидонію - пряма дія на фагоцитуючі клітини та природні кілери, а також стимуляція антитілоутворення. Поряд з імуномодулюючою дією препарат має виражену детоксикаційну активність, а також підвищує стійкість мембран клітин до цитотоксичних речовин. Поліоксидоній відновлює імунні реакції при тяжких формах імунодефіцитів. Фармакокінетика: поліоксидоній характеризується високою біодоступністю (89 %), досягаючи максимальної концентрації в крові при дом'язовому введенні через 40 хв., швидко розподіляється по всіх органах і тканинах. Період напіввиведення швидкої фази складає майже 25 хв., а повільної - 36,2 години при дом'язовому введенні та 25,4 години при доведеному. Препарат метаболізується і з організму виводиться переважно нирками.

При бронхіальній астмі поліоксидоній має коригуючий вплив на клітинну та гуморальну ланки імунної системи, зменшує прозапальні зміни та прояви atopії.

Імунологічне обстеження проводилося двічі: до лікування та через місяць після проведеної терапії.

Отримані результати виявили високу інформативність запропонованого способу в порівнянні зі способом-прототипом та співпали з даними клінічного обстеження обох

досліджуваних груп хворих, коли покращення клінічного стану пацієнтів співпадало із зниженням концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих.

Зміни рівня прозапальних цитокінів в динаміці лікування хворих на БА на фоні базисної терапії із додатковим включенням препарату поліоксидоній наведено в табл. 1 та табл. 2.

5

Таблиця 1

Вміст інтерлейкінів у сироватці крові хворих на БА при персистенції *Chlamydia pneumoniae* в динаміці комплексної терапії із додатковим включенням препарату поліоксидоній ( $M \pm m$ )

Показник	До лікування (n=80)	Після лікування (n=80)	Контрольна група (n=35)
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	134,51 $\pm$ 6,27*	45,38 $\pm$ 2,17**	42,31 $\pm$ 2,12
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	119,46 $\pm$ 5,73*	41,75 $\pm$ 2,07**	39,42 $\pm$ 1,97
ІЛ-6, пг/мл	85,39 $\pm$ 4,16*	12,68 $\pm$ 0,54**	10,31 $\pm$ 0,52

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

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

Таблиця 2

Вміст інтерлейкінів у сироватці крові хворих на БА при персистенції *Chlamydia pneumoniae* в динаміці базисної терапії ( $M \pm m$ )

Показник	До лікування (n=65)	Після лікування (n=65)	Контрольна група (n=35)
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	127,69 $\pm$ 6,38*	50,64 $\pm$ 2,23**	42,31 $\pm$ 2,12
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	104,58 $\pm$ 5,28*	44,87 $\pm$ 2,15**	39,42 $\pm$ 1,97
ІЛ-6, пг/мл	81,37 $\pm$ 4,05*	14,64 $\pm$ 0,95**	10,31 $\pm$ 0,52

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

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

Таким чином, запропонований нами спосіб контролю ефективності лікування хворих на бронхіальну астму при персистенції *Chlamydia pneumoniae* за допомогою визначення концентрації інтерлейкінів у сироватці крові у динаміці лікування дозволяє оцінити стан організму хворого, а також результат та ефективність лікування як за допомогою базисної терапії, так і при включенні додаткових імуномодуючих препаратів.

Перевагою запропонованого способу є те, що він дозволяє чітко оцінити зменшення запального процесу, підтверджує покращення клінічного стану пацієнтів, яким застосовують різні схеми лікування, є точним, високоінформативним завдяки використанню сертифікованих в Україні та доступних за ціною наборів реагентів виробництва ТОВ "Протеиновый контур" (Росія), дозволяє оцінити клініко-імунологічну ефективність лікування пацієнтів.

Джерела інформації:

1. Ласиця О.І. Бронхіальна астма у дітей: проблеми і перспективи діагностики та лікування / О.І. Ласиця, О.М. Охотникова // Нова медицина. - 2003. - № 1. - С. 44-49.

2. Сукачєва А.И. Клинические симптомы и некоторые патогенетические механизмы прогрессирования бронхиальной астмы у детей / А.И. Сукачєва, Н.П. Алексеева // Врачеб. практика. - 2000. - № 1. - С. 53-59.

3. Филипушенко И.А. "Болезнь цивилизации" - астма - и её основные факторы риска / И.А. Филипушенко // Аллергология и иммунология. - 2005. - Т. 6. - № 3. - С. 49-54.

4. Ласиця О.И. Распространённость аллергических заболеваний в городе Киеве по унифицированной методике ISAAC / О.И. Ласиця, А.З. Акопян // Український медичний часопис - 1999. - № 3. - С. 21-24.

5. Иванова О.Н. Распространённость бронхиальной астмы и аллергии (по данным опросника "ISAAC-PHASE II") / О.Н. Иванова // Аллергология и иммунология. - 2005. - Т. 6. - № 3. - С. 339.

6. Акопян А.З. Распространённость аллергических заболеваний у детей / А.З. Акопян // Укр. пульмонолог. журнал. - 2000. - № 1. - С. 65-69.

7. Прохорова М.П. Диагностика и лечение бронхиальной астмы у детей, ассоциированной с *Chlamydia pneumoniae* / М.П. Прохорова, Н.Г. Бычкова, Я.В. Соколова // Астма. - 2001. - Т. 2. - № 1. - С. 120-121.

8. Иванова И.А. Хламидиоз у детей с преимущественным проявлением в виде респираторного заболевания /И.А. Иванова, С.И. Казакова // Российский медицинский журнал. - 1998. - № 2. - С. 30-32.
9. Кухтинова Н.В. Анамнестические особенности течения бронхиальной астмы на фоне хламидофиллезной инфекции /Н.В. Кухтинова, С.М. Гавалов, С.А. Кротов // Астма. - 2001. - Т. 2. - № 1. - С. 202-203.
10. Малкова Е.М. Хламидийная инфекция у новорожденных детей / Е.М. Малкова, С.М. Гавалов, О.Н. Гришаева - Кольцово, 2002. - 102 с.
11. Кротов С.А. Распространенность хламидийной инфекции у детей с заболеваниями респираторного тракта / С.А. Кротов, В.А. Кротова, Н.В. Кухтинова, С.М. Гавалов // Новости "Вектор-Бест". - 1999. - № 12. - С. 1-2.
12. Респіраторний хламідіоз у дітей. Клініка, діагностика та лікування: Метод, рекомендації / Донецький держ. мед. університет ім. М. Горького (Е.І. Юліш, С.О. Крамарев, І.Г. Самойленко). - Донецьк, 2002. - 20 с.
13. Поздняк А.Л. Хламидийные поражения дыхательных путей / А.Л. Поздняк, Ю.В. Лобзин, С.Н. Сидорчук [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2002. - № 5. - С. 46-53.
14. Гранитов В.М. Хламидиозы / В.М. Гранитов. - М.: Медицина, 2000. - 191 с.
15. Марушко Ю.В. Особливості сучасної діагностики захворювань, спричинених бактеріями роду Chlamydia / Ю.В. Марушко, Д.Г. Десятник, Н.Г. Бичкова, Т.В. Марушко // Лікарська справа, 2002. - № 7. - С. 3-6.
16. Прохорова М.П. Комплексне патогенетичне лікування дітей з бронхообструктивним синдромом: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня докт. мед. наук: спец. 14.01.10 "Педіатрія" /М.П. Прохорова. - Київ, 2005. 41 с.

25

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб контролю ефективності лікування хворих на бронхіальну астму при персистенції Chlamydia pneumoniae, що включає дослідження крові, який **відрізняється** тим, що до та після лікування досліджують сироватку крові, визначають сироватковий вміст прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), і при зниженні їх концентрації після лікування до значень, які достовірно не відрізняються від норми, оцінюють лікування як ефективне.

30

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

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