

**УКРАЇНА**

(19) **UA** (11) **95069** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
G01N 33/48 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)
A61B 5/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 06970	(72) Винахідник(и): Топчій Іван Іванович (UA), Семенових Поліна Станіславівна (UA), Гальчінська Валентина Юріївна (UA), Денисенко Виктор Петрович (UA), Єфімова Наталія Володимирівна (UA), Щербань Тетяна Дмитрівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 20.06.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.12.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.12.2014, Бюл.№ 23	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л.Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", пр. Постишева, 2-а, м. Харків, 61039 (UA)
	(74) Представник: Беседіна Алла Семенівна

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**(57) Реферат:**

Спосіб прогнозування розвитку діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет включає біохімічне дослідження сироватки крові та сечі, визначення та оцінку прогностичних факторів ризику. Як прогностичні фактори ризику за результатами імуноцитохімічного дослідження периферичної крові визначають відсоткову кількість CD 16-позитивних ізольованих моноцитів, а за результатами біохімічного дослідження сироватки крові - концентрацію моноцитарного хемоатрактантного протеїну I типу (МХП-1). Якщо відсоткова кількість CD 16-позитивних ізольованих моноцитів становить не менше 10 % всієї кількості моноцитів, а концентрація МХП-1 в сироватці крові, у порівнянні з нормою, підвищена не менш ніж на 40 %, свідчать про наявність системного запалення, яке супроводжується ренальною дисфункцією, і на цій підставі прогнозують ризик розвитку діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет.

UA 95069 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме терапії (розділу нефрологія), і може бути використана для оцінки наявності або відсутності системного запалення, ренальних порушень та прогнозування розвитку діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет.

Відомий спосіб прогнозування ризику розвитку діабетичної нефропатії (ДН) у хворих на цукровий діабет (ЦД) (Дедов І.І., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. - М.: Универсум паблшинг, 2000. - С. 24-32), у якому проводять біохімічні дослідження сироватки крові та сечі. Визначають рівень глюкози крові натще, показники ліпідного обміну, рівень альбуміну в сечі, розраховують швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у нирках. Здійснюють сумісну оцінку прогностичних критеріїв. І при визначенні незадовільної компенсації вуглеводного обміну, зниженої ШКФ у нирках, наявності альбумінурії прогнозують ризик розвитку ДН у хворих на ЦД.

Відомий також спосіб прогнозування діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 1 типу [див. Патент РФ № 2200328: МПК7, G01N 33/72, G01N3 3/92, A61B 5/02; опубл. 10.03.2003], вибраний за прототип та який включає визначення прогностичних факторів ризику, при цьому досліджують вихідні значення співвідношення систолодіастолічних швидкостей (V_{\max}/V_{\min}) у дугових ниркових артеріях, рівні глікозованого гемоглобіну (HbA1C) у відсотках (%), діастолічного артеріального тиску (АТд) у мм рт. ст., тригліцеридів (ТГ) сироватки крові у ммоль/л. Інтегральну оцінку ниркового кровотоку, глікемії, системного артеріального тиску та ліпідного обміну здійснюють за допомогою вирішення дискримінантного рівняння (Д). І при значенні Д менш ніж 844,07, прогнозують у цієї категорії хворих розвиток ДН протягом року.

Загальним недоліком аналогу та прототипу є те, що при прогнозуванні ризику розвитку ДН у хворих на ЦД не оцінюють такий важливий патогенетичний фактор ризику як системне запалення, яке супроводжується ренальними порушеннями, що знижує точність та вірогідність прогнозу та унеможливорює своєчасне призначення адекватної терапії у цієї категорії хворих.

Задача корисної моделі: підвищити вірогідність прогнозування розвитку діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет шляхом вибору прогностичних критеріїв для додаткової оцінки наявності або відсутності системного запалення на клітинному рівні та ниркової дисфункції як додаткових патогенетичних факторів ризику. А це дозволить своєчасно призначати адекватну нефропротекторну терапію хворим на ЦД, які мають високий ризик розвитку діабетичної нефропатії.

Ця задача вирішується у способі прогнозування ризику розвитку діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет, який включає біохімічне дослідження сироватки крові та сечі, визначення та оцінку прогностичних факторів ризику.

Відмінними ознаками корисної моделі, у порівнянні з прототипом, є такі ознаки:

- як прогностичні фактори ризику додатково за результатами імуноцитохімічного дослідження периферичної крові визначають відсоткову кількість CD 16-позитивних ізольованих моноцитів, а за результатами біохімічного дослідження сироватки крові - концентрацію моноцитарного хемоатрактантного протеїну І типу (МХП- 1);

- і якщо відсоткова кількість CD 16-позитивних ізольованих моноцитів становить не менше 10 % всієї кількості моноцитів, а концентрація МХП- 1 в сироватці крові, у порівнянні з нормою, підвищена не менш, ніж на 40 %, свідчать про наявність системного запалення, яке супроводжується ренальною дисфункцією, і на цій підставі прогнозують ризик розвитку ДН у хворих на цукровий діабет.

Необхідність визначення додаткових прогностичних факторів ризику розвитку ДН при ЦД обумовлено наступним:

В нефрологічній практиці ДН діагностують на стадії виражених функціональних змін в нирках, зокрема за наявності альбумінурії та зниження швидкості клубочкової фільтрації. Такі функціональні порушення вказують на розвиток суттєвих структурних змін в нирковій тканині, а саме тубулоінтерстиціального фіброзу і склерозу нирок. Встановлено, що до моменту появи протеїнурії 50 % клубочків нирок вже склерозовано і не функціонує. Ці морфологічні зміни вже не піддаються зворотному розвитку. Можливо тільки уповільнити прогресування ДН до стадії ниркової недостатності застосувавши тактику інтенсивної антигіпертензивної терапії. Тому необхідним є пошук нових прогностичних критеріїв, які нададуть можливість своєчасно прогнозувати розвиток ураження нирок у хворих на цукровий діабет.

Вибір як додаткового прогностичного критерію відсоткової кількості CD 16-позитивних ізольованих моноцитів в периферичній крові обумовлений тим, що відома безпосередня участь ізольованих моноцитів в формуванні діабетичного ураження нирок. Згідно сучасної теорії розвитку ДН імунна активація і системне запалення є маркерами несприятливого прогнозу і високого ризику розвитку хронічної ниркової недостатності. Проникнення моноцитів/макрофагів в клубочки має місце вже на ранніх стадіях ДН та вносить безпосередній вклад в розвиток гломерулярних уражень. Моноцити/макрофаги сприяють структурним змінам гломерул шляхом

гіперпродукції протеолітичних ферментів та факторів росту, викликають ремоделювання клубочків та порушення їх функції. Одним з основних CD-маркерів моноцитів/макрофагів є CD 16 (Fc-рецептор IgG), що належить до суперсімейства імуноглобулінів. Експресія CD 16 на моноцитах або макрофагах сприяє активації клітин і секреції прозапальних цитокінів. За своїми характеристиками клітини цієї субпопуляції відповідають тканинним макрофагам, їх кількість у значній мірі зростає (>20 %) при гострих і хронічних захворюваннях, що супроводжуються запальними процесами (Rogacev K.S., Seiler S., Zawada A.M., Reichart B. CD14++CD16+monocytes and cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease. // Eur Heart J. 2011. - vol. 32(1). - pp.84-92).

Вибір як додаткового прогностичного критерію концентрації МХП-1 в сироватці крові обумовлений тим, що даний агент - це потужний хемокін, що сприяє надходженню моноцитів з кровоносного русла в ниркову тканину та їх акумуляцію. Окрім забезпечення трансміграції циркулюючих моноцитів в тканині, МХП-1 характеризується цілим спектром ефектів на ці клітини, який включає як індукцію секреції супероксид аніона та цитокінів, так і стимуляцію експресії адгезивних молекул. Зростання концентрації МХП-1 є невід'ємною ознакою порушення ниркової функції при моделюванні цукрового діабету, гіпертонії та нефропатії на експериментальних тваринах (Giunti S., Barutta F., Perin P.C., Gruden G. Targeting the MCP-1/CCR2 System in diabetic kidney disease // Curr Vase Pharmacol. - 2010. - Vol.8(6). - P. 849-860).

На клітинних моделях показано, що продукти прискореного глікозування стимулюють продукцію МХП-1 мезангіальними клітинами нирок. У хворих на інсулінозалежний цукровий діабет концентрація МХП-1 в сечі корелює з рівнями альбумінурії та глікозованого гемоглобіну. Підвищення гломерулярної експресії МХП-1 було виявлене при різних нефропатіях. Зокрема, у сучасних дослідженнях виявлено зростання продукції МХП-1 при люпус-нефриті, різних формах гломерулонефриту і нирковій недостатності. Визначена важлива роль МХП-1 в реакціях запалення і прогресуванні ренальної дисфункції при патології нирок (Rogacev K.S., Seiler S., Zawada A.M., Reichart B. CD14++CD16+monocytes and cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease. // Eur Heart J. 2011.- vol. 32(1). - pp.84-92).

Таким чином, визначення та сумісна оцінка додаткових прогностичних критеріїв дозволяє прогнозувати не тільки розвиток функціональних порушень нирок, але й структурних змін, що дуже важливо, оскільки тільки своєчасні адекватні медикаментозні заходи сприятимуть попередженню даного захворювання.

Дослідження за запропонованим способом проведені у відділі нефрології і в лабораторії біохімічних та імуноферментних методів дослідження з клінічною морфологією ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України" на 20 хворих на ЦД без обмеження за віком. Група контролю - 10 здорових донорів. Саме за власними даними оригінальних досліджень визначення додаткових прогностичних факторів ризику дозволило у 14 хворих на ЦД прогнозувати ризик розвитку ДН. У 6 хворих на ЦД відсутній ризик розвитку ДН.

Запропоновану корисну модель здійснюють у такій послідовності:

1. У момент надходження хворого на ЦД до стаціонару здійснюють оцінку його клінічного стану за скаргами, даними фізикального обстеження, уточнюють анамнез хвороби.

2. Проводять загальноприйняті клініко-інструментальні обстеження (електрокардіографію, ультразвукове обстеження серця та нирок, рентгеноскопичне обстеження органів грудної клітини, рівень артеріального тиску (АТ)) та біохімічні дослідження сироватки крові та сечі. Визначають рівень глюкози крові натще, показники ліпідного обміну (загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ЛПОНП), рівень альбуміну та креатинину в сечі, розраховують швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у нирках.

3. Для здобуття інформації про наявність або відсутність системного запалення на клітинному рівні та ренальну дисфункцію, згідно корисної моделі, визначають додаткові прогностичні фактори ризику розвитку ДН при ЦД. Для цього у пацієнтів до лікування проводять відбір венозної крові натще. Отримують суспензію моноцитів відомим методом градієнтного центрифугування крові. У периферичній крові визначають кількість CD 16-позитивних ізольованих моноцитів відомим непрямим імуноцитохімічним методом з використанням моноклональних антитіл до антигену CD 16 (ТОО "Сорбент", Москва). При цьому підраховують відсоткову кількість CD 16-позитивних ізольованих моноцитів за допомогою світлового мікроскопу при 400-кратному збільшенні. У нормі кількість CD 16-позитивних ізольованих моноцитів становить $7,2 \pm 0,6$ % всієї кількості моноцитів.

Як прогностичний фактор ризику додатково у сироватці крові визначають концентрацію МХП-1 відомим методом імуноферментного аналізу згідно з інструкцією до набору реактивів. За норму вважають концентрацію МХП-1, яка дорівнює $155,12 \pm 16,42$ нг/мл.

4. І якщо відсоткова кількість CD 16-позитивних ізольованих моноцитів становить не менше 10 % всієї кількості моноцитів, а концентрація МХП-1 в сироватці крові, у порівнянні з нормою, підвищена не менш, ніж на 40 %, свідчать про наявність системного запалення, яке супроводжується ренальною дисфункцією, і на цій підставі прогнозують ризик розвитку ДН у

5

хворих на цукровий діабет.

Відтворюваність заявленого способу при використанні у медичній практиці складає 95 %.

Можливість здійснення корисної моделі у клінічній практиці підтверджується прикладами.

Приклад 1

10 Хвора Р., 70 років, історія хвороби № 4514. Перебувала на стаціонарному лікуванні у відділі нефрології ДУ "Національний Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України" з діагнозом: ЦД 2-го типу, середньої тяжкості, субкомпенсація.

При надходженні до стаціонару пред'являла скарги на спрагу, пекучі головні болі, головокружіння, задишку, загальну слабкість.

15 Анамнез хвороби: хворіє ЦД близько 5 років, коли після перенесеного стресу з'явилися постійне бажання пити воду, зниження маси тіла, виявлена гіперглікемія. З цього періоду часу регулярно приймає парентеральні форми гіпоглікемічних препаратів. Регулярно проходила стаціонарне лікування в стаціонарах терапевтичного та ендокринологічного профілю. Близько 20 років відмічає підвищення артеріального тиску (АТ) до 200/110 мм рт. ст. Стан погіршився протягом останнього місяця, коли з'явилися спрага, головний біль, задишка, підвищена

20

стомлюваність. Госпіталізована для обстеження й уточнення діагнозу.

Анамнез життя: перенесені захворювання - ГРВІ, холецистит.

25 Об'єктивно: загальний стан хворої середньої тяжкості. Астенік. Шкіра і видимі слизисті чисті, бліді. У легенях: перкуторно-легеневий звук; аускультативно - дихання везикулярне. Частота дихальних рухів 18 на хвилину. Межі відносної серцевої тупості не змінені. Аускультативно: серцева діяльність ритмічна, тони приглушені, чисті. АТ 210/110 мм рт. ст. Пульс 80 ударів на хвилину, ритмічний, задовільного наповнення і напруги. Язик - вологий, покритий у кореня білуватим нальотом. Живіт - м'який, безболісний. Печінка не виступає з під краю правої реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Пастозність гомілок, стоп.

30 Результати біохімічного дослідження крові: еритроцити $4,55 \times 10^{12}/л$, Нв 132 г/л, лейкоцити $5,7 \times 10^9$, гранулоцити 59,4 %, лімфоцити 37,6 %, моноцити 3,0 %, тромбоцити 194×10^9 , ШОЕ 22 мм/год.; АСТ 0,14 ммоль/л, АЛТ 0,11 ммоль/л, глюкоза 7,58 ммоль/л, загальний холестерин 5,16 ммоль/л, тригліцериди 1,26 ммоль/л, холестерин ЛПОНП 0,57 ммоль/л; сечова кислота 230 мкмоль/л, креатинін крові 75 мкмоль/л, сечовина 5,5 ммоль/л. МРП для діагностики сифілісу негативна.

35

Клінічний аналіз сечі: колір - жовтий, мутність - прозора, реакція - 6,0, питома вага - 1011, білок, цукор - немає, ацетон - немає, лейкоцити - 12-15 в полі зору, еритроцити незмінні - поодинокі екземпляри в препараті, епітелій перехідний -3-4 екземпляри в полі зору, циліндри - немає, кристали оксалатів.

40

Аналіз сечі за Нечипоренком: лейкоцити - 4080, еритроцити - 51, циліндри - 0 в 1 мл сечі.

ЕКГ - ритм синусовий, гіпертрофія міокарду лівого шлуночка з дифузними порушеннями процесів реполяризації.

45 Ехосоноскопія: Помірна гіпертрофія лівого шлуночка. Локальна і глобальна скоротність лівого шлуночка задовільна. Фракція викиду 52 %. КДРлш 5,4 см. Атеросклероз аорти і аортального клапану. Печінка не збільшена. Помірні дифузійні зміни її паренхіми. Жовчний міхур не лоціюється. Нирки звичайних розмірів та форми, товщина паренхіми 15 мм, кристалурія.

Для здобуття об'єктивної інформації про наявність або відсутність системного запалення на клітинному рівні та ренальну дисфункції у хворої, згідно корисної моделі, визначають додаткові прогностичні фактори ризику розвитку ДН при ЦД.

50

Результати додаткових досліджень:

55 - відсоткова кількість CD 16-позитивних ізольованих моноцитів у периферичній крові становить 9 % всієї кількості моноцитів, що менш, ніж оціночний критерій (менше 10 %), а концентрація МХП-1 в сироватці крові - 162,34 нг/мл, підвищена у порівнянні з нормою ($155,12 \pm 16,42$ нг/мл) на 10 %, що менш, ніж оціночний критерій, (підвищена не менш, ніж на 40 %), тому свідчать про відсутність системного запалення та ренальної дисфункції, і на цій підставі прогнозують відсутність розвитку ДН у хворої на ЦД. Цей прогноз при обстеженні хворої в стаціонарі через 12 місяців підтверджений: патологічних змін в нирках не було виявлено.

Приклад 2

Хворий С, 62 роки, історія хвороби № 2679. Перебував на стаціонарному лікуванні у відділі нефрології Інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМИ України з діагнозом: Цукровий діабет, 2-го типу, середньої тяжкості, компенсований.

5 При надходженні до стаціонару пред'являв скарги на загальну слабкість, періодичну спрагу, болі в нижніх кінцівках, болі в серці, втомлюваність.

Анамнез хвороби: близько 5 років назад при обстеженні були виявлені підвищені цифри глюкози крові, глюкоза в сечі, неодноразово проходив курси лікування в Інституті терапії. Під час щорічних обстежень виявляли підвищення артеріального тиску, зміни на ЕКГ, гіперглікемію, хворий постійно приймає пероральні антидіабетичні засоби, в сечі хворого не виявляли протеїнурії. Стан погіршився протягом останнього місяця, коли з'явилась вищезазначені скарги. Госпіталізований для обстеження й уточнення діагнозу в Інститут терапії.

Анамнез життя: перенесені захворювання - ОРЗ, гострий бронхіт.

15 Об'єктивно: загальний стан хворого середньої тяжкості. Гіперстенік. Шкіра і видимі слизисті бліді. Одутлість обличчя, набряки повік. У легенях: перкуторно-легеневий звук; аускультативно - дихання везикулярне. Частота дихальних рухів 18 на хвилину. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво на 1 см. Аускультативно: серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. АТ 140/90 мм рт. ст. Пульс 76 ударів на хвилину, ритмічний, підвищеного наповнення і напруги. Язик - вологий, покритий у кореня білуватим нальотом. Живіт - м'який, безболісний. Печінка не виступає з під краю правої реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Пастозність гомілок та стоп.

25 У крові: еритроцити $6,9 \times 10^{12}$ /л, Нв 150 г/л, лейкоцити $6,6 \times 10^9$ /л, гранулоцити 55,3 %, лімфоцити 39,5 %, моноцити 5,2 %, тромбоцити 363×10^9 /л, ШОЕ 28 мм/год.; АСТ 0,51 ммоль/л, АЛТ 0,40 ммоль/л, лужна фосфатаза 1233 ммоль/чхл, тимолова проба 4,0 од., білірубін загальний 12,14 ммоль/л, глюкоза 7,4 ммоль/л, загальний холестерин 3,9 ммоль/л, тригліцериди 2,64 ммоль/л, холестерин ЛПОНП 1,19 ммоль/л, сечова кислота 442 ммоль/л, креатинін крові - 120 мкмоль/л, сечовина - 8,8 ммоль/л.

МРП для діагностики сифілісу негативна.

30 Клінічний аналіз сечі: колір - жовтий, мутність - прозора, реакція - 6,0, питома вага - 1017, білок, цукор - немає, ацетон немає, лейкоцити - 3-4 в полі зору, еритроцити поодинокі в препараті, циліндри - немає, кристали оксалатів.

Аналіз сечі за Нечипоренком: лейкоцити - 1020, еритроцити - 68, циліндри - 0 в 1 мл сечі.

ЕКГ - ритм синусовий, гіпертрофія міокарду лівого шлуночка з дифузними порушеннями процесів реполяризації.

35 Ехосоноскопія: Гіпертрофія міокарду лівого шлуночка. Локальна і глобальна скоротність лівого шлуночка задовільна. Фракція викиду 46 %. КДРлш 5,4 см. Корінь аорти не розширений, розкриття аортального клапану 1,8 см. Печінка дещо збільшена. Помірні дифузійні зміни її паренхіми. Нирки звичайних розмірів та форми, паренхіма 17 мм, не змінена, кристалурія.

40 Для здобуття інформації про наявність або відсутність системного запалення на клітинному рівні та ренальної дисфункції у хворої, згідно корисної моделі, визначають додаткові прогностичні фактори ризику розвитку ДН при ЦД.

Результати додаткових досліджень:

45 - відсоткова кількість CD 16-позитивних ізольованих моноцитів у периферичній крові становить 19 % всієї кількості моноцитів, що більш оціночного критерію (більш 10 %), а концентрація МХП-1 в сироватці крові - 289,5 нг/мл - підвищена у порівнянні з нормою ($155,12 \pm 16,42$) нг/мл) на 87 %, що більше, ніж оціночний критерій, (підвищена більш ніж 40 %), тому свідчать про наявність у хворого на ЦД системного запалення та ренальної дисфункції, і на цій підставі прогнозують розвиток ДН. Цей прогноз при обстеженні хворого в стаціонарі через 12 місяців підтверджений: було виявлено протеїнурію та дифузні зміни паренхіми нирок.

50 Загальні висновки: таким чином, спосіб, який заявляють, може бути ефективно використаний для оцінки наявності або відсутності системного запалення на клітинному рівні та ниркової дисфункції як додаткових патогенетичних факторів ризику розвитку ДН у хворих на ЦД. Технічний результат. Використання корисної моделі у медичній практиці дозволить підвищити вірогідність прогнозування розвитку діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет та своєчасно призначати адекватну нефропротекторну терапію хворим на цукровий діабет, які мають високий ризик розвитку діабетичної нефропатії.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб прогнозування розвитку діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет, який включає біохімічне дослідження сироватки крові та сечі, визначення та оцінку прогностичних факторів ризику, який **відрізняється** тим, що як прогностичні фактори ризику додатково за результатами імуноцитохімічного дослідження периферичної крові визначають відсоткову кількість CD 16-позитивних ізольованих моноцитів, а за результатами біохімічного дослідження сироватки крові - концентрацію моноцитарного хемоатрактантного протеїну I типу (МХП-1), і, якщо відсоткова кількість CD 16-позитивних ізольованих моноцитів становить не менше 10 % всієї кількості моноцитів, а концентрація МХП-1 в сироватці крові, у порівнянні з нормою, підвищена не менш ніж на 40 %, свідчать про наявність системного запалення, яке супроводжується ренальною дисфункцією, і на цій підставі прогнозують ризик розвитку діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

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