



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 106867

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21)	Номер заявки:	а 2014 07033	(56)	Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Колесник Ю. М. Влияние тиотриазолина на интегративную функцию центральной нервной системы крыс при хронической алкогольной интоксикации / Ю. М. Колесник, И. С. Чекман, И. А. Мазур, И. Ф. Беленичев, Н. А. Горчакова, Л. И. Кучеренко, Н. В. Бухтиярова, А. В. Абрамов // Доповіді Національної академії наук України . - 2012. - № 6. - С. 163-168 Беленичев И. Ф. Нитрозирующий стресс в головном мозге пренатально алкоголизированных крыс: эффекты тиоцетама / И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко, А. Н. Егоров, И. А. Мазур, Н. В. Бухтиярова, Е. П. Соколик // Патология. - 2012. - № 3. - С. 121 Беленичев И. Ф. Исследование влияния новой соли L-лизина на показатели окислительного стресса и развитие неврологического дефицита у животных с острым нарушением мозгового кровообращения / И. Ф. Беленичев, А. А. Егоров, И. А. Мазур // Запорожский медицинский журнал. - 2009. - Т. 11, № 6. - С. 48-50 (3 стор.) Беленичев И. Ф. Энерготропный механизм церебропротективной дії нового оригинального препарата "Лизиний" за умов моделювання гострого порушення мозкового кровообігу / И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов, Л. И. Кучеренко, И. А. Мазур // Фармакологія та лікар. токсикологія. - 2013. - № 4-5(35). - С. 14-18 Беленичев И. Ф. Нейропротективные и эндотелиотропные свойства нового препарата лизаний в условиях ишемического повреждения головного мозга / И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко, А.В. Абрамов, А. А. Егоров, С.В. Павлов // Патология. - Запоріжжя:ЗДМУ. - 2012. - № 3 (26). - С.120-121 UA 59061 U, 10.05.2011 RU 2370492 C2, 20.10.2009 Мазур И.А. Доклиническое исследование эмбриотоксичности и тератогенности препарата Лизиний / И. А. Мазур, Н.А. Волошин, Е.А. Григорьева, И.Ф. Беленичев, М.Б. Вовченко, Л.И. Кучеренко, А.А. Светлицкий, С.В. Чугин // Патология. - Запоріжжя:ЗДМУ. - 2011. - т.8, №2. - С.85-88 UA 586668 C2, 12.05.2009 UA 99584 C2, 27.08.2012
(22)	Дата подання заявки:	23.06.2014		
(24)	Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.10.2014		
(41)	Публікація відомостей про заявку:	11.08.2014, Бюл.№ 15		
(46)	Публікація відомостей про видачу патенту:	10.10.2014, Бюл.№ 19		
(72)	Винахідник(и): Павлюк Іван Володимирович (UA), Беленичев Ігор Федорович (UA), Нагорна Олена Олександрівна (UA), Кучеренко Людмила Іванівна (UA), Авраменко Микола Олександрович (UA), Мазур Іван Антонович (UA)			
(73)	Власник(и): ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "НАУКОВО- ВИРОБНИЧЕ ОБ'ЄДНАННЯ "ФАРМАТРОН", вул. Червоної кінноти, 23, м. Запоріжжя, 69096 (UA)			

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ НЕВРОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ХРОНІЧНІЙ АЛКОГОЛЬНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини і стосується способу корекції неврологічних порушень при хронічній алкогольній інтоксикації, у якому призначають метаболітотропний лікарський засіб,

UA 106867 C2

який містить як активну речовину - (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат, яка додатково має нейропротективну і ендотеліопротективну дію, у дозі по 100 мг/кг на добу протягом 14 днів.

Винахід належить до медицини, а саме, до фармакології і неврології, і може бути використаним в корекції патологічних станів головного мозку, викликаних алкоголізмом.

Алкоголізм залишається однією з найактуальніших соціальних і медичних проблем, що стоять перед сучасним суспільством. Більш того, в останні десятиліття в більшості країн світу спостерігається неухильне зростання виробництва і споживання спиртних напоїв. Поблажливе або пасивне відношення багатьох держав до проблеми алкоголізму привели до зростання розповсюдження цієї хвороби серед населення, особливо серед молодих людей і жінок.

Відомо, що систематичне вживання етанолу приводить до розвитку порушень діяльності мозку і центральної нервової системи. Це, наприклад, токсична енцефалопатія, в клінічній картині якої, як правило, переважають різні види порушення свідомості і психічних функцій - від симптомів збудження ЦНС (психомоторне збудження з ейфорією, марення, галюцинації, судорожний синдром) до пригнічення (загальмованість, оглушення, сопор). Основні прояви і тяжкість токсичної алкогольної енцефалопатії визначаються, перш за все, дією етанолу на мембрани клітин центральної нервової системи.

Алкоголь, як і всяка нейротоксична речовина, в значній мірі негативно впливає на мозок, нервову тканину і функціонування нервової системи в цілому. Порушуючи нормальне функціонування нервової тканини, алкоголь викликає необоротне пошкодження і/або загибель нервових клітин.

Окрім цього, в процесі перетворення продуктів метаболізму алкоголю утворюються вільні радикали. Останні є цито- і геномотоксичними і приводять до пошкодження різних біологічних структур.

Активні форми кисню при алкоголізмі грають негативну роль в ініціації нейроапоптозу. Активація нейроапоптозу, на думку багатьох дослідників, є першопричиною розвитку стійких порушень когнитивно-мнестичних функцій ЦНС.

Алкоголь, ініціюючи окислювальний і нітрозуючий стрес, викликає окислювальне пошкодження функціональних молекул клітини з подальшим розвитком мітохондріальної дисфункції в тканинах головного мозку.

Для успішної корекції таких порушень необхідні високоефективні нейропротективні препарати, які позитивно впливають на різні ланки патологічного процесу, що розвивається при алкоголізмі.

На сьогодні для лікування неврологічних порушень алкогольного ґенезу в неврологічній клініці використовується великий арсенал метаболічно активних препаратів, які володіють нейропротекторними властивостями. Однією з основних груп є ноотропи.

Серед них можна назвати пірацетам, оксирацетам, анірацетам, етирацетам, прамірацетам, дупрацетам, ролзірацетам, цебрацетам, нефірацетам, ізацетам, детирацетам. Окрім цього, отримані і інші сімейства ноотропів, які включають холінергічні, ГАМКергічні, глутаматергічні, пептидергічні препарати.

Проте поки що не встановлений єдиний механізм дії для всіх ноотропів. Відомо, що ноотропні ефекти можуть бути викликаними:

- безпосередньою дією на нейрони;
- поліпшенням мозкового кровотоку і мікроциркуляції крові в мозку;
- антиагрегантною, антигіпоксичною, протинабряковою дією.

Еталонним препаратом в групі нейрометаболічних стимуляторів є ноотропіл, а також вітчизняний пірацетам (piracetam). Ноотропіл використовують в комплексі засобів, що купірують алкогольну абстиненцію (ноотропіл знижує вираженість церебральних судинних розладів, зменшує запаморочення, сприяє усуненню головного болю), і в постабстинентному періоді (засіб зменшує апатію, сонливість, виснажуваність).

Включення ноотропілу в комплекс засобів купірування алкогольного абстинентного синдрому дозволяє провести лікування хворих в амбулаторних умовах.

Проте ноотропіл має недостатньо високу нейропротективну дію, і при цьому спричинює ряд побічних ефектів (безсоння, тривожність, епілептоформні судоми), які обмежують його застосування при алкоголізмі.

Найбільш близьким до пропонованого способу за технічною сутністю та результатом, що досягається, є спосіб корекції неврологічних порушень при хронічній алкогольній інтоксикації шляхом включення мілдронату в лікувальний комплекс у хворих з алкогольним синдромом відміни препарату за наступною схемою: протягом перших 3 діб - по 500 мг (5 мл 10 % розчину) парентерально 2 рази на добу (вранці, вдень), надалі в капсулах - по 500 мг 2 рази на добу перорально (вранці, вдень) впродовж подальших 7 діб (Юрьєва Л.Н., Носов С.Г., Малышко Т.В., Золотухин М.В., Деменко В.Б. Эффективность использования препарата милдронат у больных с алкогольным синдромом отмены (Днепропетровская государственная медицинская академия,

Коммунальное учреждение "Днепропетровская областная клиническая психиатрическая больница") // http://www.rusnauka.com/1_NIO_2008/Medecine/25903.doc.htm).

Спільною суттєвою ознакою прототипу і способу, що заявляється, є призначення метаболітотропного засобу.

Проте такий спосіб корекції не передбачає достатньо ефективної нейропротекції, не впливає на вираженість неврологічних і когнітивно-мнестичних порушень, спричинює негативну дію на процеси збудження/гальмування ЦНС (викликає агресивність, безсоння, збудливість і так далі). У літературі також описані наступні побічні ефекти і протипоказання для застосування мілдронату: іноді - алергічні реакції у вигляді кропив'янки; неприємні відчуття в області епігастрії; відчуття тяжкості в грудях. Препарат не рекомендується призначати хворим з гіперфункцією щитовидної залози, з цирозом печінки, з важкою хронічною нирковою недостатністю.

В основу винаходу поставлено задачу удосконалення способу корекції неврологічних порушень при хронічній алкогольній інтоксикації шляхом введення в схему лікування лікарського засобу, що містить як діючу речовину (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат, яка, окрім метаболітотропної активності, додатково має виражений нейропротективний і ендотеліопротективний ефект, має низьку токсичність і не спричинює значної побічної дії, що забезпечить підвищення ефективності лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі корекції неврологічних порушень при хронічній алкогольній інтоксикації шляхом призначення метаболітотропного засобу новим є те, що призначають метаболітотропний лікарський засіб, що містить як активну речовину - (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат, який додатково має нейропротективну і ендотеліопротективну дію, в дозі по 100 мг/кг на добу протягом 14 днів.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак і технічним результатом полягає в наступному.

Результати проведених нами досліджень переконливо показують значно вищу терапевтичну ефективність пропонованого засобу (умовна назва - Ангіолін), в порівнянні з мілдронатом в умовах сформованого алкоголізму, що виражається у зменшенні неврологічних порушень і нормалізації когнітивних функцій ЦНС. Це відбувається внаслідок того, що, на відміну від мілдронату, Ангіолін активує компенсаторні цитозольно-мітохондріальні шунти енергії в головному мозку, знижує глутаматну ексайтотоксичність і надає захисну дію відносно ендотелію капілярів і м'язових судин головного мозку.

Окрім цього, Ангіолін має виражену ендотеліопротективну дію, що також підвищує ефективність лікування, оскільки у пацієнтів, що страждають на алкоголізм, як правило, когнітивно-мнестичні і неврологічні порушення формуються на тлі погіршення церебральної гемодинаміки і дисфункції ендотелію. Призначення Ангіоліну не тільки підвищить нейропротекторний і метаболітотропний ефект терапії, що призначається, але і дозволить у ряді випадків знизити дози вазоактивних засобів (тренталу, кавінтону, циннаризину та ін.) при їх наявності в схемі лікування, уникнути поліпрагмазії.

Доза препарату, що заявляється у винаході, яка забезпечила найбільш адекватну корекцію неврологічних порушень, не була відома раніше, вона була підібрана в результаті експериментальних досліджень і не є очевидною для фахівця.

Були проведені наступні дослідження, і спосіб здійснювався таким чином.

Хронічну алкогольну інтоксикацію викликали щоденним внутрішньошлунковим введенням лабораторним тваринам (щурам) перші 10 днів - 15 % розчину етанолу в дозі 4 г/кг, наступні 10 днів - 15 % розчину етанолу в дозі 6 г/кг. Подальші 10 днів щурам вводили 25 % розчин етанолу в дозі 4 г/кг. З 30 доби припиняли алкоголізацію і проводили експериментальну терапію препаратами, що вивчалися, і продовжували спостереження протягом 14 днів.

Досліджувані препарати вводили 1 раз на добу протягом 14 днів після 30-добової алкоголізації, внутрішньошлунково у вигляді водного розчину за допомогою металевго зонда: Ангіолін (серія 020913, виробник ДП "Завод хімічних реактивів" Науково-технологічного комплексу "Інститут монокристалів" НАН України) в дозі 100 мг/кг, мілдронат - 250 мг/кг.

Терапевтичну ефективність досліджуваних препаратів визначали по зменшенню неврологічних порушень і за антиамнестичною дією.

Неврологічні порушення у тварин визначали за шкалою Stroke-index С.Р. McGrow. Тяжкість стану визначалася за сумою відповідних балів. Відмічалась кількість тварин з легкою симптоматикою до 2,5 балів за шкалою Stroke-index (млявість рухів, слабкість кінцівок, односторонній напівптоз, тремор, маневрні рухи) і важкими проявами неврологічних порушень (від 3 до 10 балів) - парези кінцівок, параліч кінцівок, бічне положення [1].

Антиамнестичну активність речовин оцінювали по збереженню у щурів аверсивного стимулу в тесті умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ).

По закінченню експериментальної терапії тварин навчали в двокамерній установці, що складається з двох відсіків, - світлого і темного. Щура поміщали в темний відсік, фіксували латентний час заходу в темний відсік, де щур отримував удар струмом і вибігав в світлий відсік. Відтворення УРПУ перевіряли через 24 години. Про церебропротективну активність засобів судили по зміні латентного часу заходу щура в темний відсік у порівнянні з контролем (тварина без введення досліджуваних речовин) [2].

Також оцінювалися реакції орієнтовно-дослідницької поведінки в тесті "відкрите поле".

Щура поміщали в кут камери (100:100) з пластмасовими стінками заввишки 40 см і спостерігали за її поведінкою протягом трьох хвилин. Підлогою служив лист бежевого кольору, на який чорною фарбою нанесені 25 (5×5) рівних квадратів. Як тільки тварина вступала на новий квадрат обома передніми лапами, це реєструвалося як горизонтальний рух. У щурів протягом 3 хвилин реєстрували горизонтальну (число пересічених квадратів), вертикальну (число "стійок") і дослідницьку (число заглядань в "норки") активність.

Проведена оцінка неврологічного статусу згідно шкали Stroke-index за McGrow (табл. 1) показала негативну динаміку з початку хронічної алкоголізації і до початку лікування у вигляді тремору, тривожності, конфліктності, агресивності, гіперактивності, в подальшому млявості і дискоординації рухів, апатії, пасивного перебування тварин лежачи, тонічних і клонічних судом, птозу. З 2 доби у всіх щурів, що вживали етанол, зафіксовано 1-2 бали за McGrow, поступово спостерігалось наростання балів від 1-2 до 4-5 протягом 14 днів насильної алкоголізації, з 14 по 21 добу відмічено 4-6 балів, з 21 по 30 добу - зафіксований максимум 6-7 балів. Необхідно відзначити, що в контрольній групі відміна етанолу не приводила до регресу неврологічного дефіциту протягом подальших 14 днів. З початком лікування відмічалась позитивна динаміка з регресом неврологічної симптоматики в групах тварин, які отримували Ангіолін і мілдронат. Ангіолін надавав більш високу ефективність в порівнянні з мілдронатом. На тлі прийому Ангіоліну у тварин значно зменшилися прояви неврологічних порушень: тремор, ригідність хвоста, хаотичні рухи в клітці, птоз, гіперактивність, судомні скорочення м'язів з перших днів прийому. Ангіолін також мав значний седативний вплив на тварин у порівнянні з групою референс-препарату (зниження проявів гіперактивності, агресивності (табл.1, 2.).

Таблиця 1

Неврологічний симптом	Stroke index:
Млявість, сповільненість рухів	0,5
Тремор	1,0
Односторонній напівптоз	1,0
Двосторонній напівптоз	1,5
Слабкість кінцівок	1,5
Односторонній птоз	1,5
Двосторонній птоз	1,5
Манежні рухи	2,0
Парез 1-4 кінцівок	2,0-5,0
Параліч 1-4 кінцівок	3,0-6,0
Коматозний стан	7,0
Смерть	10,0

Таблиця 2

Оцінка неврологічного дефіциту тварин з 30-денною хронічною алкоголізацією і 14-денним лікуванням за шкалою С.Р. McGrow за добу в балах

Групи тварин (по 10 щурів кожна група)	1-а доба	7-а доба	14-а доба	21-а доба	30-а доба	37-а доба	44-а доба
Ангіолін 100 мг/кг (n=10)	0	4,6±0,3	4,6±0,3	5,65±0,47	5,81±0,42	1,7±0,1 ^{*1}	0,1±0,1 ^{*1}
Мілдронат 250мг/кг (n=10)	0	3,95±0,39	4,25±0,49	5,7±0,48	5,85±0,44	3,15±0,30 [*]	1,85±0,13 [*]
Контроль (хронічна алкоголізація) (n=10)	0	3,4±0,47	3,4±0,47	5,71±0,5	5,75±0,5	4,35±0,65	3,10±0,22
Інтакт (n=10)	0	0	0	0	0	0	0

Примітка: * - $p \leq 0,05$ відносно контролю;

1 - $p \leq 0,05$ відносно мілдронату

Мілдронат показав регрес неврологічної симптоматики протягом 7 днів на 1-2 бали за McGrow. З 7 по 14 день лікування неврологічна симптоматика практично повністю регресувала в групі тварин, які отримували Ангіолін.

У тварин також пригнічувалась орієнтовно-пошукова активність, спостерігався розвиток когнітивного дефіциту (починаючи з 3 доби достовірно і зберігався впродовж всього періоду алкоголізації). Так, у тварин, які вживали етанол протягом 30-ти днів, знижувалася кількість горизонтальних і вертикальних переміщень, кількість заглядань в отвори. Треба відзначити, що подібні порушення в поведінці зберігалися і впродовж 14 днів після відміни прийому алкоголю.

В результаті проведеного лікування у тварин з алкоголізмом, які отримували Ангіолін, спостерігалось поліпшення орієнтовно-пошукової активності, що виражалось в різкому збільшенні числа горизонтальних і вертикальних рухів, грумінгу і дослідження отворів (таблиця 3).

Таблиця 3

Оцінка орієнтовно-дослідницької активності тварин з 30-денним хронічним алкоголізмом і 14-денним подальшим лікуванням в різні терміни

Групи тварин	Кількість горизонтальних рухів	Кількість вертикальних рухів	Грумінг	Дослідження отворів	Дефекація
14 діб введення препаратів					
Ангіолін 100 мг/кг (n=10)	51,1±5,7 ^{*1}	18±2,2 [*]	3,1±0,23	6,7±0,7 ^{*1}	0,1±0,1
Мілдронат, 250 мг/кг (n=10)	24,2±5,8 [*]	10,3±1,8 [*]	3,2±0,44	3,5±0,4	0,1±0,1
Контроль (хронічна алкоголізація) (n=10)	12,11±2,7	5,77±0,97	2,2±0,31	2,66±0,4	0,11±0,11
Інтакт (n=10)	64±3,5	21,1±2,7	6,7±1,1	10,2±0,7	0,3±0,15

Примітка: * - $p \leq 0,05$ відносно контролю;

1 - $p \leq 0,05$ відносно мілдронату

Курсове введення Ангіоліну показало на 14-й день лікування збільшення кількості горизонтальних рухів (у 4 рази), вертикальної активності і дослідження отворів (у 2 рази), грумінгу (у 1,4 рази) у порівнянні з групою нелікованих тварин після 30-добової алкоголізації. Мілдронат, який вводився за тою ж схемою, показав менш значущі результати.

Після 30-денної алкоголізації у щурів спостерігалось зменшення латентного періоду заходу в темний відсік, що характеризує пригнічення процесів навчання і пам'яті (таблиця 4).

Після проведеного лікування в групі тварин, які отримували Ангіолін, відзначається значне - в 2,3 рази - збільшення латентного періоду заходу в темний відсік (достовірно по відношенню до контролю), який майже наблизився до інтакту. Мілдронат не показував збільшення латентного періоду заходу в темний відсік.

5

Таблица 4

Тест умовної реакції пасивного уникнення на 44 добу експерименту, час в секундах

Групи тварин (по 10 щурів кожна група)	Латентний період в тесті УРПУ до навчання, сек	Латентний період в тесті УРПУ через 24 години після навчання, сек	Кількість навчених тварин %
Ангіолін 100мг/кг (n=10)	4,7±0,63*	84,7±4,24 ^{*.1}	80
Мілдронат 250мг/кг (n=10)	6,1±0,406	38,3±8,48	30
Контроль (хронічна алкоголізація) (n=10)	7,11±0,35	36,11±3,04	30
Інтакт (n=10)	9,88±1,08	172,2±2,76	100

Примітка: * - $p \leq 0,05$ відносно контролю;
1 - $p \leq 0,05$ відносно мілдронату

Отримані результати експериментальних досліджень показали, що Ангіолін проявляє здатність зменшувати прояви неврологічного і когнітивного дефіциту після перенесеної хронічної алкогольної інтоксикації, що виражалось в нормалізації рухової, орієнтовно-дослідницької активності і, що особливо важливо, в нормалізації когнітивних функцій ЦНС. Як референс-препарат був використаний мілдронат, який проявляв менш виражену дію, направлену на поліпшення рухової, орієнтовно-дослідницької активності і не спричинював позитивної дії на когнітивні функції ЦНС після перенесеної хронічної алкогольної інтоксикації. Отримані результати досліджень переконливо демонструють високу терапевтичну ефективність Ангіоліну при алкогольній нейроінтоксикації, а саме, здатність більш ефективно корегувати неврологічні порушення і нормалізувати когнітивні функції центральної нервової системи у порівнянні з референс-препаратом.

Молекулярно-біохімічні механізми алкогольної нейродегенерації відрізняються від механізмів нейродегенерації, яка була ініційована різними захворюваннями, наприклад, ішемією мозку, мозковою травмою, внутрішньомозковим крововиливом, хворобою Альцгеймера тощо, тому нейропротектори, які є ефективними при таких захворюваннях, можуть бути неефективними або малоефективними при хронічній алкогольній інтоксикації. Тобто, нейропротектори, що ефективні при нейродегенерації неалкогольного генезу можуть, наприклад, не відновлювати когнітивно-мнестичні функції ЦНС. Нейропротективна активність Ангіоліну у відношенні порушень моторно-рухових і когнітивно-мнестичних функцій ЦНС при хронічній алкогольній інтоксикації не є очевидною для спеціаліста, і була виявлена в результаті проведених нами експериментальних досліджень. Таким чином, з урахуванням вищезазначеного, ми робимо висновок, що заявлений нами винахід є новим і має винахідницький рівень.

Джерела інформації:

1. Беленичев И.Ф., Чекман И.С., Громов Л.А. и др. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов: метод, рекомендации Государственного Фармакологического Центра МЗ Украины, Киев, 2010. - 81 с.

2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. [Пер. с англ.]. - М: Высшая школа, 1991. - 399 с.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 Спосіб корекції неврологічних порушень при хронічній алкогольній інтоксикації шляхом призначення метаболітотропного лікарського засобу, який **відрізняється** тим, що призначають метаболітотропний лікарський засіб, який містить як активну речовину - (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат, яка додатково має нейропротективну і ендотеліопротективну дію, в дозі по 100 мг/кг на добу протягом 14 днів.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

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