



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103098** (13) **U**  
(51) МПК (2015.01)

**A61B 3/00**

**A61K 39/00**

**G01N 33/49** (2006.01)

**G01N 33/50** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2015 01337</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>18.02.2015</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.12.2015</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.12.2015, Бюл.№ 23</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Величко Людмила Миколаївна (UA), Малецький Анатолій Парфентьович (UA), Віт Валерій Вікторович (UA), Богданова Олександра Вікторівна (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ ІМ. В.П. ФІЛАТОВА НАМН УКРАЇНИ", Французький б-р, 49/51, м. Одеса, 65061 (UA)</b></p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЗУЛЬТАТУ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА УВЕАЛЬНУ МЕЛАНОМУ З ВИКОРИСТАННЯМ МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ CD54<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>

### (57) Реферат:

Спосіб прогнозування результату органозберігаючого лікування у хворих на увеальну меланому, за яким проводять гістоімуноцитохімічний аналіз периферичної крові з використанням набору моноклональних антитіл CD54<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>. Визначають їх абсолютний і відносний рівень, і якщо абсолютні значення CD54<sup>+</sup> > 171 кл/мкл і CD95<sup>+</sup> > 282 кл/мкл, а відносні значення CD54<sup>+</sup> > 19 % і CD95<sup>+</sup> > 18 % прогнозують сприятливий результат органозберігаючого лікування увеальної меланоми і доцільність його проведення для збереження ока. При показниках менше за зазначені з вірогідністю в 77,2 % прогнозують подальше зростання увеальної меланоми.

UA 103098 U



Корисна модель належить до медицини, конкретно до офтальмоонкології, і може бути використана для визначення доцільності проведення органозберігаючого лікування хворих на увеальну меланому.

5 За останнє десятиліття накопичилася велика кількість фактів, що свідчать про вплив імунних механізмів на розвиток і прогресування пухлинного процесу [de Waard-Siebinga I., Hilders C.G., Hansen B.E., 1996; Fridman W.H., Galon J., Pages F. et al., 2011; Singh A.D., Shields C.L., Shields J.A., 2001].

10 Ряд робіт присвячений дослідженню механізмів формування протипухлинного імунітету при меланомі судинної оболонки ока [Величко Л.Н., Дегтяренко Т.В., Малецький А.П., 1997; Величко Л.Н., Малецький А.П., Вит В.В., 1998; Величко Л.Н., Вит В.В., Малецький А.П., 1997; Bindea G., Mlesnik B., Fridman W.H., Galon J., 2011]. Дані ряду авторів свідчать про наявність зв'язку між рівнем активації імунної системи і прогресуванням внутрішньоочної меланоми [Blom D.J., Luyten G.P., Mooy C. et al., 1997; Makitie T., Summanen P., Tarkkanen A., Kivela T., 2001; Vetter C.S., Lieb W., Brocker E.B., Becker J.C., 2004].

15 Незважаючи на досягнуті успіхи органозберігаючої терапії при лікуванні внутрішньоочних пухлин, енуклеація проводиться в 12,3-35 % випадків [Бровкіна А.Ф., 1984; Волков В.В., 1983; Яхницкая Л.К., Красильникова В.Л., Коваленко Ю.Д., 2001].

20 Дослідження молекулярних маркерів активації лімфоцитів на сучасному етапі розвитку онкології є необхідним для прогнозування відповіді пухлини на проведене лікування та вибору оптимальної тактики лікування.

Необхідне створення прогностичної панелі молекулярних маркерів на підставі вивчення корелятивних зв'язків між клінічним перебігом пухлини і рівнем активаційних маркерів лімфоцитів.

25 Проведено вивчення рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на увеальну меланому з різною ефективністю органозберігаючого лікування.

30 Ретроспективно проведено порівняння рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів у хворих на увеальну меланому залежно від результатів лікування - регресія пухлини (116 пацієнтів) і прогресивне зростання меланоми (з подальшою енуклеацією - 34 пацієнта), після проведення комбінованого органозберігаючого лікування: фотокоагуляція +  $\beta$ -аплікаційна терапія. У пацієнтів з регресією пухлини первинне вистояння пухлини склало 4,9 мм, медіана 5 мм.

При продовженому зростанні пухлини первинне вистояння пухлини склало 6,6 мм, медіана 6,0 мм.

35 Рівень активаційних маркерів лімфоцитів периферичної крові визначався гістоімуноцитохімічним методом [Глузман Д.Ф., 2003]. Забір крові з вени (5 мл) проводився до початку лікування. Для імунофенотипування використовували панель моноклональних антитіл (МКАТ), яка включала антитіла, що реагують з антигенами CD7<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, CD150<sup>+</sup>.

40 Статистична обробка даних проводилася з використанням програми "Statistica 7.0". Аналіз представлених даних показав, що досліджувані групи були порівнянні за статтю, віком, причинами, що призвели до енуклеації, розмірами та діаметром пухлини, що дозволяє провести порівняння результатів органозберігаючого лікування та рівня експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів. Числові змінні були перевірені на нормальність розподілу за допомогою непараметричного критерію Колмагорова-Смирнова.

45 Результати порівняльного аналізу рівня експресії маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на увеальну меланому, яким було проведено органозберігаюче лікування, показали, що у хворих з регресією пухлини рівень експресії маркерів активації лімфоцитів досліджуваної панелі МКАТ (CD7<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, CD150<sup>+</sup>) був вищим, ніж у хворих на увеальну меланому, у яких пухлина прогресувала і органозберігаюче лікування закінчилося енуклеацією очного яблука (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів у хворих на увеальну меланому з різним результатом органозберігаючого лікування (M (SD))

Молекулярні маркери активації лімфоцитів	Групи дослідження		P
	Регресія пухлини (n=116)	Продовжений ріст пухлини (n=34)	
CD95a	323,2 (206,3)	218,6(133,8)	0,02*
CD95o	21,8(9,6)	16,2 (6,3)	0,01*
CD25a	280,1 (172,6)	248,9(179,3)	0,47
CD25o	18,3(7,5)	18,1 (7,0)	0,89
CD38a	266,9(178,3)	217,4(160,4)	0,24
CD38o	18,0(8,2)	16,7(10,1)	0,53
CD54a	278,3(183,9)	190,0(129,5)	0,03*
CD54o	19,2(9,2)	14,9(7,1)	0,04*
CD150a	256,8(148,1)	245,4(188,6)	0,77
CD150o	16,8(6,8)	17,3(9,1)	0,78
CD45a	280,8 (208,2)	227,1(119,4)	0,26
CD45o	18,1 (8,2)	17,7(8,1)	0,85
CD7a	240,8 (148,7)	202,5 (154,9)	0,33
CD7o	15,8(6,9)	14,5 (6,8)	0,46

Примітка:

n - кількість хворих;

a - абсолютний вміст (кл/мкл);

o - відносний вміст (%);

p - рівень значущості відмінностей за критерієм Стьюдента;

\* - відмінності достовірні.

5 Як видно з даних таблиці 1, ступінь підвищення рівня експресії маркерів CD7<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>, CD150<sup>+</sup> на лімфоцитах периферичної крові у хворих на увеальну меланому з регресією пухлини після органозберігаючого лікування щодо рівня експресії цих маркерів на лімфоцитах периферичної крові у хворих на увеальну меланому, у яких пухлина прогресувала і органозберігаюче лікування закінчилося енуклеацією очного яблука, статистично значимо не відрізняється.

10 Високий рівень значущості відмінностей відзначено у хворих на увеальну меланому за абсолютними і відносними значеннями рівня експресії маркерів активації лімфоцитів периферичної крові CD54<sup>+</sup> і CD95<sup>+</sup>.

15 Так, абсолютне значення рівня експресії маркера CD95<sup>+</sup> на лімфоцитах периферичної крові хворих на увеальну меланому з регресією пухлини після органозберігаючого лікування було (325,2 (206,3)) кл/мкл, а відносне значення - (21,8 (9,6)) % по відношенню до абсолютного значення (218,6 (133,8)) кл/мкл і відносного значення (16,2 (6,3))% рівня експресії маркера CD95<sup>+</sup> на лімфоцитах периферичної крові при прогресуванні пухлини після органозберігаючого лікування (p<sub>1</sub>=0,02 і p<sub>2</sub>=0,01 відповідно).

20 Абсолютне значення рівня експресії маркера CD54<sup>+</sup> на лімфоцитах периферичної крові хворих на увеальну меланому з регресією пухлини після органозберігаючого лікування склало (278,3 (183,9)) кл/мкл, а відносне значення - (19,2 (9,2))% по відношенню до абсолютного значення (190,0 (129,5)) кл/мкл і відносного значення (14,9 (7,1))% рівня експресії маркера CD54<sup>+</sup> на лімфоцитах периферичної крові хворих на увеальну меланому з прогресуванням пухлини після органозберігаючого лікування (p<sub>1</sub>=0,03 і p<sub>2</sub>=0,04 відповідно).

25 Підвищення рівня експресії маркерів CD7<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>, CD150<sup>+</sup> на лімфоцитах периферичної крові у хворих на увеальну меланому свідчить про активацію імунокомпетентних клітин організму хворого у відповідь на розвиток пухлини. Відбувається активація рецепторів до ІЛ-2 (CD25<sup>+</sup>), індукується секреція цитокінів (CD7<sup>+</sup>), посилюється активація і проліферація лімфоцитів (CD38<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>, CD150<sup>+</sup>) і вироблення імуноглобулінів (CD150<sup>+</sup>), проте для досягнення позитивного терапевтичного ефекту у відповідь на проведене органозберігаюче лікування у хворих на увеальну меланому необхідна активація процесів міжклітинної адгезії (CD54<sup>+</sup>) та апоптозу (CD95<sup>+</sup>).

У стадії "біологічних ефектів" після проведення органозберігаючого лікування відбувається подальше поглиблення явищ дистрофії пошкоджених меланомних клітин, резорбція продуктів розпаду.

5 Роботами проф. Віта В.В. показано, що в морфологічному відношенні для цієї стадії найбільш характерно формування навколо некротичних ділянок новоутворень демаркаційного валу, до складу якого входять лімфоцити, невелика кількість плазматичних клітин і численні макрофаги [Вит В.В., 1983; Вит В.В., 1985; Вит В.В., 1987].

10 Найбільш близько до пухлинних клітин прилягає шар лімфоцитів і лише потім - велика кількість макрофагів і гістоцитів, цитоплазма яких виконана продуктами розпаду меланомних клітин.

Лімфоїдні клітини і макрофаги активно руйнують меланомні клітини, про що свідчить наявність щільного контакту лімфоцитів з цитоплазматичними мембранами пухлинних клітин. Крім цього, лімфоїдні елементи мають високу функціональну активність [Вит В.В., 1990; Вит В.В., 2009].

15 Контакт лімфоцита з пухлинними клітинами здійснюється за рахунок експресії лімфоцитами молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) CD54<sup>+</sup>, чим вище рівень експресії на лімфоцитах даної молекули, тим ефективніше руйнування пухлинних клітин.

20 Після завершення імунних реакцій, високо активовані лімфоцити піддаються апоптозу через так званий "рецептор загибелі", рецептор FAS, який при перехресному зв'язуванні своїм лігандом (FAS-L) призводить до активації каспазного каскаду через каспазу-8 і, в підсумку, до загибелі клітини через апоптоз.

Отримані дані свідчать про складні молекулярні механізми взаємодії імунокомпетентних клітин, що лежать в основі протипухлинної резистентності організму.

25 Реалізація лікувального ефекту при проведенні органозберігаючого лікування, зокрема комбінації фотокоагуляції і β-аплікаційної терапії, відбувається не тільки за рахунок шкідливої дії фізичних лікувальних факторів, а й шляхом активації різних біологічних механізмів, спрямованих на поглиблення деструкції пошкоджених клітин та їх резорбцію. При цьому важливим є імунна реакція організму на розвиток пухлини і його готовність до участі в реалізації лікувального ефекту. Молекулярні маркери активації лімфоцитів периферичної крові CD54<sup>+</sup> і CD95<sup>+</sup> можуть бути використані у хворих на увеальну меланому як предиктори прогнозування результату органозберігаючого лікування.

30 Нами був проведений ROC-аналіз, який дозволив отримати порогові абсолютні та відносні значення рівня експресії маркерів активації лімфоцитів CD95<sup>+</sup> і CD54<sup>+</sup> на лімфоцитах крові хворих увеальною меланомою, які можуть бути використані як предиктори прогнозу результату органозберігаючого лікування увеальної меланоми (табл. 2). Таким чином, абсолютні значення CD54<sup>+</sup> > 171 кл/мкл і CD95<sup>+</sup> > 282 кл/мкл і відносні значення CD54<sup>+</sup> > 19 % і CD95<sup>+</sup> > 18 % є показниками сприятливого результату органозберігаючого лікування увеальної меланоми.

Таблиця 2

Порогові значення і порівняльна оцінка предикторної здатності молекулярних маркерів активації лімфоцитів CD95<sup>+</sup> і CD54<sup>+</sup> у прогнозуванні органозберігаючого лікування  
Точка поділу для (+) значення тесту

Молекулярні маркери	Площа під ROC-кривою	p	Точка поділу для (+) значення тесту	Чутливість %	Специфічність %
CD54 <sup>+</sup> (а)	0,66	0,007	≤ 171 кл/мкл	65,2	70,0
CD54 <sup>+</sup> (о)	0,66	0,025	≤ 19 %	81,8	43,0
CD95 <sup>+</sup> (а)	0,66	0,011	≤ 282 кл/мкл	86,4	53,3
CD95 <sup>+</sup> (о)	0,66	0,007	≤ 18 %	77,3	59,7

Примітка:

а - абсолютний вміст (кл/мкл);

о - відносний вміст (%);

p - рівень значущості відмінностей за критерієм Ньюмена-Кейлса < 0,05.

40 Дослідження панелі молекулярних маркерів активації лімфоцитів (CD7<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, CD150<sup>+</sup>) показало, що найбільшою предикторною здатністю в прогнозуванні результату органозберігаючого лікування мають маркери CD54<sup>+</sup> і CD95<sup>+</sup>. Рівень

експресії даних маркерів значимо вище у хворих з регресією меланоми, в порівнянні з пацієнтами з прогресивним ростом пухлини.

Отримано порогові значення молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові CD54<sup>+</sup> і CD95<sup>+</sup>, які дозволяють прогнозувати позитивний результат органозберігаючого лікування у хворих на увеальну меланому в 70,5 % випадків і в 77,2 % випадків дозволяють прогнозувати подальше зростання увеальної меланоми.

В теперішній час існують як видоспецифічні антитіла до різних тканин, так і до антигенів лейкоцитів людини, яких на теперішній час відомо біля 300 [Косяков П.Н., Косякова Н.П., 1985]. Імунофенотипування їх виконується за допомогою моноклональних антитіл (МкАТ), які використовуються не тільки для диференціальної діагностики пухлин, але й для вибору оптимальних схем лікування [Глузман Д.Ф., Склярєнко Л.М., Надгорная В.А., 2003]. Робіт, присвячених вивченню можливості прогнозування подальшого зростання увеальної меланоми після органозберігаючого лікування до його початку за допомогою моноклональних антитіл у доступних інформаційних джерелах, авторами не знайдено.

Авторами не знайдено у доступних інформаційних джерелах опису запропонованого способу.

Запропонований спосіб полягає в заборі венозної крові і виявленні значення рівня абсолютного і відносного вмісту у периферичній крові хворих на увеальну меланому субпопуляцій лімфоцитів, які експресують CD54<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, що дозволяє прогнозувати подальше зростання увеальної меланоми після органозберігаючого лікування.

В основу корисної моделі поставлена задача розробки способу прогнозування результату органозберігаючого лікування у хворих на увеальну меланому шляхом використання набору моноклональних антитіл за рахунок чого стає можливим на ранньому етапі прогнозувати результат органозберігаючого лікування увеальної меланоми, що дозволить спланувати найбільш адекватну тактику лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі прогнозування результату органозберігаючого лікування у хворих на увеальну меланому, відповідно до корисної моделі, проводять гістоімуноцитохімічний аналіз периферичної крові з використанням набору моноклональних антитіл CD54<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, визначають їх абсолютний і відносний рівень, і якщо абсолютні значення CD54<sup>+</sup>  $\geq$  171 кл/мкл і CD95<sup>+</sup>  $\geq$  282 кл/мкл, а відносні значення CD54<sup>+</sup>  $>$  19 % і CD95<sup>+</sup>  $>$  18 % прогнозують сприятливий результат органозберігаючого лікування увеальної меланоми, а при показниках менше за зазначені з вірогідністю в 77,2 % прогнозують подальше зростання увеальної меланоми.

Практична реалізація цього способу можлива в умовах як стаціонару, так і амбулаторно.

Таблиця 3

Причинно-наслідкові зв'язки

Причина	Наслідок
Використання CD54 <sup>+</sup> і CD95 <sup>+</sup>	мають найбільшу предикторну здатність в прогнозуванні результату органозберігаючого лікування, за рахунок того, що рівень експресії даних маркерів значимо вище у хворих з регресією меланоми, в порівнянні з пацієнтами з прогресивним ростом пухлини.
Визначення абсолютного і відносного рівня вмісту CD54 <sup>+</sup> і CD95 <sup>+</sup> у периферичній крові хворих на увеальну меланому	Дозволяє при значеннях CD54 <sup>+</sup> $\geq$ 171 кл/мкл, CD54 <sup>+</sup> $>$ 19 % і CD95 <sup>+</sup> $\geq$ 282 кл/мкл і CD95 <sup>+</sup> $>$ 18 % прогнозувати сприятливий результат органозберігаючого лікування увеальної меланоми

Переваги розробленого способу прогнозування результату органозберігаючого лікування у хворих на увеальну меланому полягає у тому, що досягається можливість раннього прогнозування подальшого зростання пухлини, що дозволяє на етапі до проведення комбінованого лікування спланувати найбільш адекватну тактику лікування.

Таким чином, як видно із проведеного аналізу, кінцева мета корисної моделі забезпечується сукупністю істотних відмінних ознак.

Клінічні випробування проводилися у відділенні мікрохірургічного лікування новоутворень органу зору ДУ "Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України".

Таким чином, проведене дослідження дозволило поліпшити прогнозування результату лікування і на ранньому етапі спланувати найбільш адекватну тактику лікування.

Опис способу

У хворого натщесерце з кубертальної вени за допомогою стерильного одноразового шприцу беруть 5 мл крові у стерильну пробірку з 1 мл розчину гепарину активністю 100 од.

Імуноцитологічний метод, запропонований Д.Ф. Глузманом (2003) полягає у ідентифікації кровотворних та лімфоїдних клітин за допомогою гістохімії і включає такі етапи:

1. Проведення центрифугування з метою очищення від сторонніх речовин, протягом 15 хвилин при 2500 об/хвил.

2. Відмивання осаду, що містить лімфоцентрат, у фізіологічному розчині терміном 10 хвилин при 1200 об/хвил.

3. Приготування мазків з отриманого концентрату лейкоцитарних клітин.

4. Просушка мазків протягом 2 годин при кімнатній температурі, їх фіксація у парах 10 % нейтрального формаліну (термін 3 хвилини).

5. Промивання у забуференому фізіологічному розчині (ЗФР) протягом 5 хвилин, інгібування ендогеної пероксидази за допомогою обробки 10 % розчином  $H_2O_2$  (10 хвилин).

6. Розташування у вологій камері, нанесення 20 мкл первинних мкАТ на 2 години так, щоб реагент був рівномірно розподілений по всій площі зони реакції.

7. Промивання у ЗФР (5хвилин) та нанесення 20 мкл кролячої сироватки проти імуноглобулінів миші на 1 годину.

8. Промивання у ЗФР (5 хвилин) та нанесення 20 мкл ПАП-комплексу на 1 годину.

9. Обробка 3,3-діамінобензідіном тетрахлоридом (10 хвилин) та дофарбування 1 % розчином метилового зеленого.

10. Підрахування результатів, яке полягає у визначенні процентної кількості прореагувавших клітин (продукт реакції зафарбований коричневим кольором, знаходиться у місці локалізації антигену) на 100 вільних лімфоцитів.

Клінічний приклад № 1.

Хворий Руденко М.М., чоловік 19 років. Діагноз - увеальна меланома. Абсолютний вміст  $CD54^+$  - 295 кл/мкл Відносний вміст  $CD54^+$  - 22 %. Абсолютний вміст  $CD95^+$  - 482 кл/мкл Відносний вміст  $CD95^+$  - 36 %.

Після проведення органозберігаючого лікування відзначена регресія увеальної меланоми. Око збережено.

Клінічний приклад № 2.

Хворий Коваленко В.Д., жінка 59 років. Діагноз - увеальна меланома. Абсолютний вміст  $CD54^+$  - 132 кл/мкл Відносний вміст  $CD54^+$  - 11 %. Абсолютний вміст  $CD95^+$  - 180 кл/мкл Відносний вміст  $CD95^+$  - 15 %.

Після проведення органозберігаючого лікування відзначений прогресивний ріст пухлини. Пацієнту проведена енуклеація.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування результату органозберігаючого лікування у хворих на увеальну меланому, за яким проводять гістоімуноцитохімічний аналіз периферичної крові з використанням набору моноклональних антитіл  $CD54^+$ ,  $CD95^+$ , визначають їх абсолютний і відносний рівень, і якщо абсолютні значення  $CD54^+ > 171$  кл/мкл і  $CD95^+ > 282$  кл/мкл, а відносні значення  $CD54^+ > 19\%$  і  $CD95^+ > 18\%$  прогнозують сприятливий результат органозберігаючого лікування увеальної меланоми і доцільність його проведення для збереження ока, а при показниках менше за зазначені з вірогідністю в 77,2 % прогнозують подальше зростання увеальної меланоми.

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

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