



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: не действует (последнее изменение статуса: 02.07.2021)  
Пошлина: Возможность восстановления: нет.

(21)(22) Заявка: [2014101277/15](#), 16.01.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
16.01.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 16.01.2014

(43) Дата публикации заявки: 27.07.2015 Бюл. № [21](#)

(45) Опубликовано: [20.08.2015](#) Бюл. № [23](#)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Егоров А. М., Осипов А. П., Дзантиев Б. Б., Гаврилова Е. М. Теория и практика иммуноферментного анализа. Москва: Высшая школа. 1991. RU 2329303 C2, 20.07.2008. Е. А. Свиридов, Т. А. Телегина. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете, Успехи биологической химии, т. 45, 2005, с. 355—390. Кравчун

П.Г. Оценка структурно-функционального состояния миокарда и диастолической функции у больных со стабильной стенокардией и сопутствующим ожирением / П.Г. Кравчун, Т.Н. Габисония // Міжнародний медичний журнал - 2013. - Т. 19, N 3(75). - С. 46-49. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. Раздел 15. [online] Москва 2011. [найдено 09.10.2014]. Найдено в Интернет URL:[http://www.medi.ru/doc/a030913\\_16.htm](http://www.medi.ru/doc/a030913_16.htm). Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Орлова О.В. Неоптерин. // Лабораторная медицина.-2001.- N4.-С.55-61. Sucher R, Schroecksadel K, Weiss G, Margreiter R, Fuchs D, Brandacher G. Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. Cancer Lett. 2010 Jan 1;287(1):13-22. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. Curr Drug Metab. 2002 Apr;3(2):175-87

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, ГБОУ ВПО СибГМУ, отдел ИС и В, Зубаревой Н.Г.

(72) Автор(ы):

Беспалова Инна Давидовна (RU),  
Рязанцева Наталья Владимировна (RU),  
Калюжин Вадим Витальевич (RU),  
Медянцев Юрий Анатольевич (RU),  
Клиновицкий Игорь Юрьевич (RU),  
Осиков Иван Анатольевич (RU),  
Мурашев Борис Юрьевич (RU),  
Дзюман Анна Николаевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России) (RU)

## (54) СПОСОБ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к кардиологии и эндокринологии, и описывает способ диагностики воспаления в жировой ткани при ожирении. Способ характеризуется тем, что в сыворотке венозной крови пациентов с помощью твердофазного иммуноферментного метода (ELISA) определяют концентрацию неоптерина и при концентрации неоптерина более либо равной 10 нмоль/л диагностируют воспаление жировой ткани. Изобретение может быть использовано для оценки активности воспаления жировой ткани при абдоминальном ожирении, представляющем собой основной компонент метаболического синдрома (МС), и позволяет контролировать течение МС и эффективность проводимой терапии. 3 ил., 2 табл.

Изобретение относится к области медицины, а именно к кардиологии и

эндокринологии, и может быть использовано для оценки активности воспаления жировой ткани при абдоминальном ожирении, основном компоненте метаболического синдрома (МС) с целью контроля за течением этого процесса и эффективностью проводимой терапии.

В последнее время большое внимание исследователей привлекает проблема МС, комплекса метаболических и гормональных нарушений, являющегося предиктором развития, тяжелого течения и осложнений ряда социально-значимых заболеваний, основных причин высокой заболеваемости, инвалидизации и смертности современного человечества, способствующих также значительному снижению качества жизни [2, 3, 5, 7, 8]. Абдоминальное ожирение (висцеральное, центральное) занимает особое место в патогенезе метаболического синдрома. Согласно дефинициям Международной диабетической федерации (IDF) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) абдоминальное ожирение является обязательным компонентом МС [7, 8, 13]. Выделение абдоминального ожирения как основного компонента МС имеет большое значение для практической медицины. Это связано с тем, что выраженность абдоминального ожирения можно легко контролировать, достаточно лишь измерить ряд антропометрических показателей.

Одним из наиболее обсуждаемых в последние годы процессов, объединяющих висцеральное ожирение и инсулинорезистентность, является хроническое субклиническое воспаление [4, 7]. Висцеральная жировая ткань, вовлекаясь в процесс воспаления, является источником ряда высокоактивных веществ - адипокинов, которые отвечают не только за гомеостаз ткани, регулирование обмена веществ и энергии, но и вносят вклад в развитие хронического «тлеющего» воспалительного процесса в организме тучных людей [4, 10, 11, 12]. Последовательность событий, которые приводят к воспалению жировой ткани, и их регуляция, пока еще плохо изучены.

Воспалительный процесс решающим образом сказывается на метаболической и секреторной функции жировой ткани и играет ведущую роль в развитии сопровождающих ожирение патологических процессов. Морфологической основой воспаления жировой ткани при ожирении является инфильтрация жировой ткани иммунокомпетентными клетками.

Открытие феномена воспаления жировой ткани (ВЖТ) и его значения как связующего звена между ожирением и его последствиями определяют повышенный интерес клиницистов и исследователей к проблеме терапевтического воздействия на этот процесс. Лечение и профилактика ожирения, метаболического синдрома и ассоциированных с ним социально-значимых заболеваний сегодня проводится без учета воспаления жировой ткани. Одной из причин этого является отсутствие понимания механизмов инфильтрации иммунокомпетентными клетками жировой ткани и отсутствие диагностических маркеров активности этого процесса.

В большинстве клинических работ противовоспалительное действие терапевтических факторов определяли косвенно: на основании уменьшения в крови маркеров воспаления, улучшения функционального состояния жировой ткани и уменьшения проявлений заболеваний, ассоциированных с ожирением. Однако снижение концентрации маркеров воспаления и метаболических нарушений не обязательно следствие влияния на воспаление жировой ткани. Наиболее наглядным показателем уменьшения ВЖТ является снижение инфильтрации жировой ткани клетками воспаления. Тем не менее, необходимые для этого морфологические и гистохимические исследования жировой ткани у людей имеют понятные ограничения.

Анализ результатов патентного поиска показал, что на данный момент времени не известны способы диагностики МС, основанные на учете оценки активности воспалительного процесса в жировой ткани как патогенетического компонента диагноза.

Новая техническая задача - создание способа оценки активности воспаления жировой ткани при абдоминальном ожирении, основном компонента МС.

Для решения поставленной задачи в способе оценки активности воспаления жировой ткани при абдоминальном ожирении определяют концентрацию неоптерина в сыворотке венозной крови с помощью твердофазного иммуноферментного "сэндвичевого" метода (ELISA) и при концентрации неоптерина более или равной 10 нмоль/л диагностируют воспаление жировой ткани.

Способ осуществляют следующим образом.

У пациента с диагнозом абдоминальное ожирение, проводят забор 5 мл венозной крови утром натощак в вакуумную пробирку и определяют концентрацию неоптерина в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного "сэндвичевого" метода (ELISA) и при концентрации неоптерина более или равной 10 нмоль/л диагностируют воспаление жировой ткани.

Предлагаемый способ основан на результатах клинического исследования.

Было обследовано 36 пациентов женского пола с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) (средний возраст 48 лет). Больные находились на стационарном лечении в

хирургическом отделении МБЛПУ «Городская Больница №3» г. Томска, куда были госпитализированы для проведения плановой эндоскопической холецистэктомии. Диагноз ЖКБ был поставлен на основании данных анамнеза, объективного обследования и лабораторно-инструментального исследования. При формулировке диагноза использовалась Международная статистическая классификация болезней X пересмотра. Диагностика метаболического синдрома осуществлялась согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов. Критерии включения: наличие абдоминального ожирения (окружность талии  $>80$  см, индекс массы тела = и  $>30$  кг/м<sup>2</sup>). Критерии исключения: наличие активного воспалительного процесса в желчном пузыре, осложнений ЖКБ и воспалительных процессов другой локализации. Для определения критериев включения и исключения все пациенты были предварительно обследованы по плану, который предусмотрен для больных этой категории. Все пациенты подписали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ (регистрационный №1707). 6 пациентов составили группу контроля. Они не имели вышеперечисленных признаков метаболического синдрома.

Наряду с полным клиническим, инструментальным и лабораторным обследованием, принятым для пациентов такого профиля, проводилось измерение антропометрических показателей: роста (м), массы тела (кг), окружности талии (ОТ) (см), окружности бедер (ОБ) (см), расчета показателей индекса массы тела (ИМТ) (кг/м<sup>2</sup>) и индекса ОТ/ОБ. В сыворотке крови, взятой утром натощак, определяли уровни концентраций ряда маркеров воспаления: С-реактивного белка (СРБ) иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе АВХ Pentra 400 (Франция), фибриногена - хронометрическим методом по Clauss на коагулометре (ООО «ТЕХНОЛОГИЯ-СТАНДАРТ», Барнаул), неоптерина и лептина (гормона жировой ткани) определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов ELISA (Германия, Канада соответственно).

Висцеральная жировая ткань в объеме 1 см<sup>3</sup> была получена из большого сальника пациентов в ходе эндоскопической плановой холецистэктомии, проводимой по показаниям. Фрагменты жировой ткани фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (Biovitrum, Россия), обезвоживали в изопропиловом спирте - раствор IsoPrep (Biovitrum, Россия), заливали в парафин (Histomix, Россия) по методике Ю.А. Криволапова [6]. Для оценки морфологических свойств жировой ткани формировали банк образцов гистологического материала жировой ткани. Для оценки морфологических свойств клеток жировой ткани проведено гистологическое исследование. На микротоме (МЗП-01 Техном, Россия) изготавливали парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм, которые затем монтировали на предметные стекла и окрашивали гематоксилином Гарриса (Biovitrum, Россия) и эозином (Biovitrum, Россия) по общепринятой методике [9].

Микропрепараты просматривали в проходящем свете на микроскопе Axioskop 40 («Carl Zeiss», Германия) на малом (50, 100 и 200 X) и большом (400, 630 X) увеличениях.

Для количественной оценки возникших изменений проводили морфометрическое исследование. С помощью цифровой фотокамеры Canon Power Shot G10 (Япония) производили съемку гистологических препаратов (10 случайных полей зрения для каждого среза). Цифровые фотографии подвергали компьютерной морфометрии. Диаметр жировых клеток измеряли в программе AxioVision, 4.8 (Carl Zeiss, Германия), остальные параметры определяли с использованием компьютерной программы ImageJ 1.46 (режим доступа <http://rsbweb.nih.gov/ij/>). С помощью метода точечного счета [1] с использованием Plugins «Grid» и Cell Counter определяли объемную плотность (ОП, мм<sup>3</sup>/мм<sup>3</sup>) следующих структур: адипоцитов, сосудов, междольковой соединительной ткани, клеток инфильтрата и количество инфильтратов (при наличии). Протокол гистологического исследования жировой ткани представлен в таблице 1.

Статистическая обработка полученных результатов проведена путем создания единой электронной базы данных с использованием пакета Microsoft Office Access 2007 и последующей обработкой с применением пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA). Данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го процентилей. Проверка нормальности распределения производилась методом Шапиро-Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения при сравнении средних групповых количественных признаков применялся тест Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для оценки статистической взаимосвязи между показателями применялся корреляционный анализ Спирмена. Для анализа связи между несколькими независимыми переменными и зависимой переменной использовали множественный линейный регрессионный анализ (с целью приведения распределения к нормальному применяли логарифмическое преобразование данных), определяя частный (парциальный) коэффициент корреляции (R).

Гистологическое исследование фрагментов ткани большого сальника показало, что во всех исследуемых случаях биоптаты были представлены жировой тканью,

имеющей типичное для белой жировой ткани строение (фиг.1).

Проведенное морфометрическое исследование показало, что относительная плотность параметров (жировых клеток, сосудов, соединительной ткани, инфильтратов) варьирует. Обращает на себя внимание, что у части пациентов количество клеточных инфильтратов в  $\text{мм}^2$  существенно выше, чем в среднем в группе (фиг.2).

Морфометрические показатели сравнивались в группах пациентов, выделенных по уровню концентрации неоптерина в сыворотке крови и группы сравнения (табл.2). Сравнительный анализ морфометрических данных показал статистически значимое преобладание ( $p < 0,05$ ) в основной группе больных (как и следовало ожидать) диаметра [14] и объемной плотности адипоцитов, а также объемной плотности лейкоцитов и количества инфильтратов - основного морфологического показателя воспаления жировой ткани, что соответствует активно обсуждаемому в современной медицинской литературе, положению о воспалении жировой ткани при ожирении. При этом обнаружено статистически значимое преобладание количества инфильтратов (в  $1 \text{ мм}^2$ ) в жировой ткани у пациентов группы 2 по сравнению как с группой сравнения, так и с группой 1 (фиг.3).

Множественный линейный регрессионный пошаговый анализ обнаружил положительную статистически значимую взаимосвязь количества инфильтратов в жировой ткани именно с неоптеринем ( $R=0,436$ ,  $p=0,0482$ ), тогда как другие маркеры воспаления и лептин такой взаимосвязи не имели.

Таким образом, на основании статистического анализа можно заключить, что предлагаемый способ позволяет с высокой степенью достоверности оценить активность воспалительного процесса в жировой ткани при малой его инвазивности.

#### Пример 1.

Пациентка Х. 36 лет поступила в плановом порядке в отделение хирургии для эндоскопической холецистэктомии по поводу ЖКБ.

Жалобы на горечь во рту при погрешностях в диете.

Из анамнеза: ЖКБ диагностирована 5 лет назад.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, цвет кожных покровов обычный, умеренной влажности. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно.

Индекс массы тела (ИМТ)= $23,4 \text{ кг/м}^2$ , ОТ=74 см, ОБ=100 см, ОТ/ОБ=0,74.

Проведено исследование согласно предлагаемому способу:

Концентрация неоптерина в сыворотке крови составила  $1,8 \text{ нмоль/л}$ .

Показатели морфометрии жировой ткани:

Объемная плотность (ОП) адипоцитов  $95,6 \text{ (мм}^3/\text{мм}^3)$

Объемная плотность (ОП) сосудов  $1,3 \text{ (мм}^3/\text{мм}^3)$

Объемная плотность (ОП) соединительной ткани  $1,6 \text{ (мм}^3/\text{мм}^3)$

Объемная плотность (ОП) лейкоцитов  $0,4 \text{ (мм}^3/\text{мм}^3)$

Инфильтрат - 12 (количество в  $1 \text{ мм}^2$ )

Диаметр адипоцитов  $87,83 \text{ (мкм)}$

Таким образом, согласно предлагаемому способу активность воспалительного процесса в жировой ткани не подтверждена.

#### Пример 2.

Пациентка Т. 45 лет поступила в плановом порядке в отделение хирургии для эндоскопической холецистэктомии по поводу ЖКБ.

Жалобы: изредка тошноту и неприятные ощущения в правом подреберье после погрешностей в диете. Из анамнеза: ЖКБ диагностирована 3 года назад. Около трех лет наблюдается у терапевта по поводу артериальной гипертензии.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, цвет кожных покровов обычный, умеренной влажности. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно.

Индекс массы тела (ИМТ)= $38,01 \text{ кг/м}^2$ , ОТ=124 см, ОБ=129 см, ОТ/ОБ=0,96.

Проведено исследование согласно предлагаемому способу:

Концентрация неоптерина в сыворотке крови составила  $16,88 \text{ нмоль/л}$ .

Показатели морфометрии жировой ткани:

Объемная плотность (ОП) адипоцитов  $97,4 \text{ (мм}^3/\text{мм}^3)$

Объемная плотность (ОП) сосудов  $0,2 \text{ (мм}^3/\text{мм}^3)$

Объемная плотность (ОП) соединительной ткани  $0,7 \text{ (мм}^3/\text{мм}^3)$

Объемная плотность (ОП) лейкоцитов  $1,4 \text{ (мм}^3/\text{мм}^3)$

Инфильтрат 74 (количество в  $1 \text{ мм}^2$ )

Диаметр адипоцитов  $100,83 \text{ (мкм)}$

Таким образом, согласно предлагаемому способу была диагностирована активность воспалительного процесса в жировой ткани и подтверждено наличие метаболического синдрома.

#### Приложение

Таблица 1 - Протокол гистологического исследования жировой ткани

Таблица 2 - Сравнительный анализ морфологических свойств жировой ткани у пациентов с разным уровнем неоптерина и группы сравнения (Ме (LQ;UQ))

Примечание: 1 группа - пациенты с концентрацией неоптерина <10 нмоль/л, 2 группа - пациенты с концентрацией неоптерина более или равной 10 нмоль/л. \* - статистически значимые различия с группой сравнения, ^ - статистически значимые различия между группой 1 и группой 2.

Фигура 1. Белая жировая ткань сальника пациентки с абдоминальным ожирением. Окраска - гематоксилин и эозин. Увеличение 160.

Фигура 2. Белая жировая ткань сальника пациентки с абдоминальным ожирением. Клеточная инфильтрация. Окраска - гематоксилин и эозин. Увеличение 320.

Фигура 3. Различия в группах по количеству инфильтратов.

Примечание:

Группа 1 - пациенты с концентрацией неоптерина <10 нмоль/л.

Группа 2 - пациенты с концентрацией неоптерина более или равной 10 нмоль/л.

Показатели	Группа сравнения (n=6)	Группа 1 (n=6)	Группа 2 (n=24)
Объемная плотность (ОП) липоцитов (мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> )	95,35 (93,6;95,9)	97,3 (95,9;98)	96,3 (94,85;97,7)
Объемная плотность (ОП) сосудов (мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> )	1,6 (1,2;2,1)	1,1(0,9;1,8)	1,15 (0,45;2)
Объемная плотность (ОП) соединительной ткани (мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> )	2,15 (1,4;3,2)	1,2 (1,2;1)	1,3 (0,95;1,65)
Объемная плотность (ОП) лейкоцитов (мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> )	0,4 (0,2;0,7)	0,4 (0,2;0,6)	1,15 (0,65;1,75)*^
Инфильтрат (количество в 1 мм <sup>2</sup> )	15,33 (12;24)	29,33 (12,67;37,7)*	60,5 (38,16;86,16)*^
Диаметр адипоцитов (мкм)	82,015 (64,14;92,7)	88,76 (85,91;95,64)*	86,71 (68,89;94,65)*

Показатели	Группа сравнения (n=6)	Группа 1 (n=6)	Группа 2 (n=24)
Объемная плотность (ОП) адипоцитов (мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> )	95,35 (93,6;95,9)	97,3 (95,9;98)	96,3 (94,85;97,7)
Объемная плотность (ОП) сосудов (мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> )	1,6 (1,2;2,1)	1,1(0,9;1,8)	1,15 (0,45;2)
Объемная плотность (ОП) соединительной ткани (мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> )	2,15 (1,4;3,2)	1,2 (1,2;1)	1,3 (0,95;1,65)
Объемная плотность (ОП) лейкоцитов (мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> )	0,4 (0,2;0,7)	0,4 (0,2;0,6)	1,15 (0,65;1,75)*^
Инфильтрат (количество в 1 мм <sup>2</sup> )	15,33 (12;24)	29,33 (12,67;37,7)*	60,5 (38,16;86,16)*^
Диаметр адипоцитов (мкм)	82,015 (64,14;92,7)	88,76 (85,91;95,64)*	86,71 (68,89;94,65)*

#### Источники информации

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия (руководство). М.: Медицина, 1990. - 384 с.

2. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцева Ю.А. и др. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // Артериальная гипертензия. 2012. Том 18. №4. С.304-309.

3. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцева Ю.А. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления // Бюллетень сибирской медицины. 2012. №6. С.17-20.

4. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. 2. С. 5-9.

5. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Беспалова И.Д. и др. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом: результаты факторного анализа // Терапевтический архив. 2012. №12. С.18-22.

6. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. СПб.: «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2006. - 208 с.

7. Маколкин В.И. Метаболический синдром. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 144 с.

8. Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). М.: Доктор. Ру, 2010. 18 с.

9. Саркисов Д.С, Перов Д.С. Микроскопическая техника. М.: Медицина, 1996. - 544 с.

10. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления // Проблемы эндокринологии. 2009. 55. (4). С. 44-49.

11. Шварц В. Жировая ткань как орган иммунной системы // Цитокины и

воспаление. 2009. 8. (4). С. 3-10.

12. Murano I., Barbatelli G., Parisani V., Latini C., Muzzonigro G., Castellucci M., Cinti S. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice // J. Lipid Res. 2008. (49). S. 1562-1568.

13. Potenza M.V., Mechanick J.I. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology // Nutr. Clin. Pract. 2009. 24.(5). - S. 560-577.

14. Vachharajani V., Granger D.N. Adipose tissue: a motor for the inflammation associated with obesity // IUBMB Life. 2009. 61.(4). S. 424-430.

#### Формула изобретения

Способ диагностики воспаления в жировой ткани при ожирении, характеризующийся тем, что в сыворотке венозной крови пациента определяют концентрацию неоптерина с помощью твердофазного иммуноферментного метода (ELISA) и при концентрации неоптерина более либо равной 10 нмоль/л диагностируют воспаление жировой ткани.

[Увеличенное изображение \(открывается в отдельном окне\)](#)



[Увеличенное изображение \(открывается в отдельном окне\)](#)



[Увеличенное изображение \(открывается в отдельном окне\)](#)



## ИЗВЕЩЕНИЯ

**ММ4А Досрочное прекращение действия патента из-за неуплаты в установленный срок пошлины за поддержание патента в силе**

Дата прекращения действия патента: 17.01.2016

Дата публикации: [20.08.2016](#)