



MD 302 Z 2011.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **302** ⁽¹³⁾ **Z**

(51) Int. Cl.: *A61B 5/00* (2006.01)
G01N 33/493 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
C12Q 1/00 (2006.01)
C12Q 1/48 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2010 0115 (22) Data depozit: 2010.06.30	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2010.12.31, BOPI nr. 12/2010
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: TARAN Natalia, MD; DUMBRAVA Vlada-Tatiana, MD; LUPAȘCO Iulianna, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria	

(54) Metodă de diagnosticare a hepatitelor virale cronice B și C

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la hepatologie și poate fi utilizată pentru diagnosticarea hepatitelor virale cronice B și C.

Conform invenției metoda constă în aceea că se determină conținutul de nitrați și nitriți în urină și conținutul de citocrom P450 și glutat

2
față de conținutul de glutat

5
ion S-transferază și în cazul în care valorile respective constituie 0,49...0,55 și 0,22...0,30 se diagnostichează hepatită virală cronică B, iar în cazul, în care valorile respective constituie 0,61...0,65 și 0,39...0,45 se diagnostichează hepatită virală cronică C.

10
Revendicări: 1

(54) Method for diagnosis of chronic viral hepatites B and C

(57) Abstract:

1 The invention relates to medicine,
particularly to hepatology and can be used for
diagnosis of chronic viral hepatites B and C.

According to the invention, the method
consists in that it is determined the content of
nitrates and nitrites in the urine and the content
of cytochrome P450 and S-transferase
glutathione in the blood, then there are
determined the values of ratios between the

2
sum of nitrates and nitrites to the content of
cytochrome P450 and to the content of S-
transferase glutathione and if the
corresponding values are 0.49...0.55 and
0.22...0.30 it is diagnosed the chronic viral
hepatitis B, and if the corresponding values
are 0.61...0.65 and 0.39...0.45 it is diagnosed
the chronic viral hepatitis C.

Claims: 1

(54) Метод диагностики вирусных хронических гепатитов В и С

(57) Реферат:

1 Изобретение относится к медицине, в
частности к гепатологии и может быть
использовано для диагностики вирусных
хронических гепатитов В и С.

Согласно изобретению, метод состоит в
том, что определяют содержание нитратов
и нитритов в моче и содержание цитохрома
P450 и глутатион S-трансферазы в крови,
затем определяют величины соотношений
суммы нитратов и нитритов к содержанию

2
цитохрома P450 и к содержанию глутатион
S-трансферазы и в случае если
соответствующие величины составляют
0,49...0,55 и 0,22...0,30 диагностируют
вирусный хронический гепатит В, а в
случае если соответствующие величины
составляют 0,61...0,65 и 0,39...0,45
диагностируют вирусный хронический
гепатит С.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la hepatologie și poate fi utilizată pentru diagnosticarea hepatitelor virale cronice B și C.

5 Este cunoscută metoda imunoenzimatică de diagnosticare a hepatitei virale cronice C, care constă în aceea că se determină anticorpii față de complexul peptidic al virusului hepatitei C [1].

Dezavantajul acestei metode constă în aceea că diagnosticarea hepatitei virale cronice C necesită mult timp, iar modalitatea de determinare permite diagnosticarea numai a hepatitei virale C.

10 Mai este cunoscută metoda de diagnosticare a hepatitelor virale cronice, care constă în aceea că se utilizează sisteme de testare nanodiagnostice, care includ utilizarea unui biosenzor cu două canale de tipul „oglină - rezonanță”, într-o cuvetă cu un biosenzor, la baza căreia este plasată o prismă, asociată cu un canal de unde constituit dintr-un strat cu indicele de refracție înalt și un strat de cuarț cu indicele de refracție mic cu o grosime de ordinul a câteva sute de nanometri în funcție de materialul stratului superficial sensibil, care reprezintă concomitent și fundul cuvetei, apoi lichidul biologic cu complexii specifici de markeri macromoleculari hepatici se fixează în stratul superficial al canalului de unde menționat prin interacțiunea anticorpilor (*anti-HBs*) și *HBsAg* (antigenul virusului hepatic B) și/sau prin interacțiunea antigenului de suprafață al nucleocapsulei virusului hepatic C cu anticorpii acestuia, și/sau prin hibridizarea oligonucleotidelor cu segmentele complementare ale ADN-ului virusului hepatic B, și/sau prin hibridizarea oligonucleotidelor cu segmente complementare ale ARN-ului virusului hepatic C, apoi se determină coeficientul de refracție a luminii al stratului superficial la hotarul canalului de unde [2].

20 Dezavantajul acestei metode constă în aceea că necesită un echipament special sofisticat pentru determinarea și interpretarea rezultatelor.

25 Mai este cunoscută metoda de diagnosticare a hepatitelor virale cronice, care constă în aceea că se utilizează benzi imunocromatologice pentru detectarea anticorpilor față de antigenii virusului hepatitei B [3].

Dezavantajul metodei cunoscute constă în aceea că nu permite diagnosticarea altor tipuri de hepatite.

30 În calitate de cea mai apropiată soluție este cunoscută metoda de diagnosticare a hepatitelor virale cronice prin aprecierea cantității relative a următoarelor fracții: lizofosfatidilcolinei, sfingomielinei și fosfatidilcolinei, apoi se calculează coeficientul spectrului fosfolipidic sangvin prin formula $FC^2/SM \cdot LFC$, unde LFC este cantitatea relativă a lizofosfatidilcolinei, SM – cantitatea relativă a sfingomielinei, FC – cantitatea relativă a fosfatidilcolinei. În cazul în care se determină valori cuprinse între 2...35 se diagnostichează hepatită virală cronică B, în cazul în care se determină valori cuprinse între 36...45 se diagnostichează hepatită cronică, provocată de alcool, iar

35 în cazul în care se determină valori cuprinse între 50...95 se diagnostichează ciroză hepatică [4]. Dezavantajele acestei metode constau în perioada îndelungată de efectuare a analizelor și în aceea că este destul de costisitoare.

40 Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unei metode mai puțin costisitoare, care ar permite detectarea cât mai rapidă a hepatitelor virale cronice B și C la investigația în masă a populației și extinderea gamei de metode cunoscute.

Conform invenției metoda constă în aceea că se determină conținutul de nitrați și nitriți în urină și conținutul de citocrom P450 și glutatión S-transferază în sânge, apoi se calculează valorile raporturilor dintre suma de nitrați și nitriți față de conținutul de citocrom P450 și față de conținutul de glutatión S-transferază și în cazul în care valorile respective constituie 0,49...0,55 și 0,22...0,30 se diagnostichează hepatită virală cronică B, iar în cazul în care valorile respective constituie 0,61...0,65 și 0,39...0,45 se diagnostichează hepatită virală cronică C.

Rezultatul invenției menționate este diagnosticarea rapidă a hepatitelor cronice virale B și C, cercetarea detaliată a investigațiilor ce țin de depistarea maladiei respective și posibilitatea selectării unei tactici concrete de diagnostic și tratament.

50 Avantajul metodei revendicate permite investigarea în masă a persoanelor pentru diagnosticarea timpurie a pacienților cu hepatită virală cronică într-un interval de timp de 24 ore cu cheltuieli mai mici de 2...3 ori față de soluția cea mai apropiată.

55 Trebuie de menționat că nivelul de excreție urinară a nitraților și nitriților reflectă sinteza NO în organism, iar cantitatea de azot, identificat în urină (conform conținutului NO₂ și NO₃), reflectă adecvat cantitatea de NO sintetizat de către organism. Cercetarea complexă a pacienților din loturile de studiu a relevat un conținut majorat de nitrați și de nitriți în urină față de valorile respective la persoanele sănătoase, ceea ce denotă o creștere sporită a nivelului NO la pacienții cu proces

inflamator cronic. Sursele din literatura de specialitate demonstrează că NO este considerat unul dintre mediatorii principali ai inflamației, fiind un criteriu de prognozare a evoluției patologiilor hepatice. Astfel, acest raport vizează cantitatea de NO divizat către citocrom P450 și către glutatión S-transferază.

5 Metoda dată a fost utilizată în secția de hepatologie a Spitalului Clinic Republican din mun. Chișinău, Republica Moldova. Lotul de studiu l-au constituit 179 de pacienți cu patologie hepatică cronică din diferite localități ale republicii: 50,84% (91) - femei și 49,16% (88) bărbați cu vârsta medie de $37,7 \pm 11,5$ ani, dintre care până la 40 de ani 49,71% (89) pacienți, iar 50,28% (90) pacienți peste 40 de ani. Lotul martor a fost alcătuit din 29 persoane practic sănătoase dintre care 58,62%
10 (17) femei și 41,38% (12) bărbați cu vârsta cuprinsă între 18 și 42 de ani, fără anamneză ereditară agravată, în absența patologiei hepatice și gastrointestinale. Repartizarea bolnavilor cu HVC s-a efectuat în funcție de etiologie, faza infecției virale, fiind estimat și gradul de activitate al procesului patologic hepatic. Caracteristica clinică a pacienților s-a efectuat în baza următoarelor sindroame clinice: asteno-vegetativ, dispeptic, algic și simptomele: hepatomegalie, splenomegalie, indici de hipertensiune portală. Pentru evaluarea gradului de alterare hepatică s-a efectuat un complex de teste ce reflectă sindromul citolitic (ALT, AST), colestatic (bilirubina totală și conjugată, fosfataza alcalină, colesterolul total, gama-glutamyltranspeptidaza, hepatopriv (proteina generală, albuminele, indicele protrombinic), sindromul imuno-inflamator (analiza generală a sângelui, nivelul de imunoglobulină IgA, IgM, IgG, CIC, limfocitele T toate și subpopulațiile lor: T_{act} , T_{Tf} și T_{Tf} prin
20 metoda randomizării cu teofilină). În scopul constatării etiologiei HVC s-au determinat markerii hepatitelor virale B și C prin metoda imunoenzimatică. Examinarea stării ficatului s-a completat prin efectuarea ecografiei abdominale, gama-scintigrafiei hepatosplenice.

25 Studiul respectiv vizează determinarea nivelului de nitrați și de nitriți în urină, markerii de detoxificare hepatică: concentrația de citocrom P450 și glutatión S-transferază. Nivelul de nitrați și de nitriți în urină, de citocrom P450 și valoarea GST s-au studiat în funcție de sex, vârstă, durata bolii, gradul de activitate al procesului inflamator hepatic și al infecției virale, utilizându-se aceleași criterii de divizare.

Prin urmare, în baza datelor investigațiilor efectuate, s-a constatat că identificarea acestui raport (nivelul de nitrați și nitriți în urină către concentrația de citocrom P450, glutatión S-transferază
30 permite diagnosticarea hepatitelor virale cronice B și C. Calcularea rapoartelor menționate s-a efectuat în cifre absolute, iar unitățile de măsură s-au calculat în Sistemul Internațional (SI). Această metodă este neinvazivă și permite în termen scurt de a obține o informație exactă despre prezența hepatitei cronice virale la persoana investigată.

În metoda revendicată s-au utilizat următoarele metode de diagnosticare.

35 Pentru aprecierea nivelului de nitrați și nitriți în urină la pacienții cercetați s-a utilizat metoda Griess, care constă în măsurarea intensității culorii ($\lambda_{max}=520$ nm) a compusului diazolic format în urma reacției de diazotare dintre acidul sulfanilic și ioni nitriți și cuplarea ulterioară cu α -naftilamină. Proba analizată (2 ml) se amestecă cu același volum (2 ml) de reactiv Griess (amestec de volume egale de soluții ale α -naftilaminei și acidului sulfanilic), se agită și se lasă timp de
40 20...30 min la întuneric, după aceea se măsoară extincția la lungimea de undă 520 nm față de soluția de comparare, reactivul Griess și apa distilată se ia în raport de 1:1. Concomitent a fost determinată concentrația de citocrom P450 prin metoda de apreciere a activității p-hidroxilazei după N. Orihovici, 1993. Această metodă constă în determinarea vitezei de hidroxilare a anilinei apreciate după cantitatea de formare a p-aminofenolului. Această reacție decurge în molecula de citocrom
45 P450 în prezența NaDPH și a oxigenului. P-aminofenolul se cuplează cu fenolul și în prezența $NaNO_3$ formează complexul indofenolic de culoare albastră. După centrifugare la 3500 rotații/min în decurs de 10 min, se iau 1,0 ml de soluție supernatantă și se determină conținutul p-aminofenolului prin intermediul suplimentării a 0,5 ml 10% soluție de $NaNO_3$ și 1,5 ml 2% soluție de fenol în 0,2 soluție de NaOH. Pentru dezvoltarea culorii probele se lasă pe baia de aburi la 37°C timp de 30 min.
50 Densitatea optică se măsoară la lungimea de undă de 630 nm la spectrofotometru. Mărimea activității enzimatice se calculează printr-un grafic de calibrare standard a soluției de p-aminofenol. Viteza maximă a reacției de p-hidroxilare constituie 0,6...0,8 nmol/min la 1ml. La prelucrarea fiecărei metode componența amestecului și timpul de incubare erau selectate în așa fel ca să fie realizată dependența liniară între cantitatea proteinei incluse în probă și cantitatea produsului format.

55 De asemenea s-a apreciat concentrația de glutatión S-transferază (GST) cu ajutorul test-sistemelor firmei AKSIS (Germania). Acești parametri au fost studiați în funcție de etiologia hepatitelor cronice virale.

Indicii obținuți au fost studiați în funcție de etiologia hepatitelor cronice virale B și C față de lotul martor, de asemenea s-a comparat raportul nivelului de nitrați și nitriți în urină față de

concentrația de citocrom P450 și nivelul de GST între loturile de pacienți cu hepatite cronice virale (tabel).

Tabel

Raportul nitraților și nitriților în urină către citocrom P 450 și GST

5

Index	Lotul martor (n=29)	HVC B (n=57)	HVC C (n=48)
Nitrați și nitriți în urină/citocrom P450	0,31±0,02	0,52±0,03	0,63±0,02
Nitrați și nitriți în urină/GST	0,02±0,01	0,26±0,04	0,42±0,03

Metoda dată a fost utilizată în secția de hepatologie a Spitalului Clinic Republican. În studiul respectiv, în baza unui material clinic (179 pacienți) s-au demonstrat particularitățile clinice, sindroamele patologice de bază (citolic, colestatic, hepatopriv, imuno-inflamator) în funcție de nivelul de nitrați și nitriți în urină. În urma acestor cercetări a fost confirmat și demonstrat rolul esențial al nitraților și nitriților în mecanismul patogenetic al activității procesului patologic hepatic și al infecției virale. În evoluția HVC s-au apreciat modificări ale sintezei NO după conținutul produșilor finali ai metabolismului lui (nitrați și nitriți) exprimat printr-un nivel sporit al acestora comparativ cu persoanele sănătoase. Acest studiu vizează determinarea markerilor de detoxificare hepatică: concentrația de citocrom P450 și valorile GST (glutathion S-transferază).

Studierea enzimelor microsomale la pacienții cu HVC relevă o concentrație sporită de citocrom P450 și diminuată a nivelului de GST. S-a demonstrat o interconexiune directă între nivelul de nitrați și nitriți în urină, P450, GST, cu procesul inflamator hepatic. Modificările enzimelor microsomale (citocromul P450 și glutathion S-transferaza) reflectă dezechilibrul în sistemul antioxidant în hepatitele virale cronice legate de funcția de detoxificare hepatică și perturbările metabolice hepatice.

Exemplul 1

Pacientul R., 28 ani, inclus în lotul martor. Anamneza ereditară neagravată, maladii cronice absente. Datele obiective din partea sistemului respirator, cardiac, digestiv și urinar fără particularități. Datele biochimice reflectă starea funcțională a ficatului fără abateri de la normele fiziologice. Analiza generală a sângelui Hb 140 g/L, er. $4,2 \times 10^{12}$, leuc. $4,2 \times 10^9$, limf. 26 %, VSH 5,0 min/oră. Analiza generală a urinei fără patologie. ALAT - 20,04 U/L, ASAT - 18,21 U/L, bilirubina totală 18,4 $\mu\text{mol/L}$, bilirubina conjugată 3,6 $\mu\text{mol/L}$, indicele protrombinic 97%, ureea serică 4,9 $\mu\text{mol/L}$. Studiarea imunității umorale s-a soldat cu următoarele date: Ig A - 2,10 g/L, Ig M - 1,05 g/L, Ig G - 11,63 g/L. Imunitatea celulară s-a stabilit în limitele: limfocite T_{tot} - 57%, limfocite T_{act} - 27,6%, T_{fs} - 16,6%, T_{fr} - 44,7%, B_{limf} - 22,988%, CIC - 35 UDO. Markerii virali: *AgHBs* - negativ, *anti-HVD* - negativ, *anti-HBC* - negativ, *anti-HVC* - negativ. Pentru parametrii studiați s-au constatat următoarele: nivelul de nitrați și nitriți în urină - 3,75 g/L, studiarea enzimelor microsomale reflectă concentrația de citocrom P450 - 12,07 $\mu\text{mol/L}$ și nivelul GST - 156,8 mm/L. Raportul sumei de nitrați și nitriți în urină față de citocrom P450 este de 0,31, față de glutathion S-transferază este de 0,02. Deoarece rezultatele obținute, atât clinice, cât și biochimice, nu au depășit limitele normativelor stabilite, indicii obținuți au fost apreciați în calitate de normă fiziologică pentru persoanele sănătoase.

Exemplul 2

Pacientul A., 35 ani, s-a internat cu acuze la astenie fizică, periodic greutate în rebordul costal drept, artralgie, mialgie. Datele obiective din partea sistemului respirator, cardiac și urinar fără particularități, sistemul digestiv: limba umedă, saburală, prin palpare se determină o hepatomegalie nepronunțată: ficatul proemină de sub rebord cu 2...3 cm, consistența elastică, marginea semicirculară, lien nepalpabil, analizele biochimice efectuate: analiza generală a sângelui Hb 147 g/L, er. $4,5 \times 10^{12}$, leuc. $4,2 \times 10^9$, tr. 196×10^9 , limf. 26%, VSH - 5,0 min/oră. Analiza generală a urinei fără patologie. ALAT - 52,54 U/L, ASAT - 20,24 U/L, bilirubina totală 18,4 $\mu\text{mol/L}$, bilirubina conjugată 4,6 $\mu\text{mol/L}$, indicele protrombinic 87%, ureea serică 4,5 $\mu\text{mol/L}$. Studiarea imunității umorale s-a soldat cu următoarele date: Ig A - 2,33 g/L, Ig M - 1,75 g/L, Ig G - 13,63 g/L. Imunitatea celulară s-a stabilit în limitele: limfocite T_{tot} - 47%, limfocite T_{act} - 26%, T_{fs} - 10%, T_{fr} - 37%. B_{limf} - 30,88%, CIC - 25 UDO. Markerii virali: *anti-HBc* - pozitiv, *anti-Hbc* Ig M - pozitiv - 0,300/0,259. Nivelul de nitrați și nitriți în urină - 14,02 g/L, glutathion S-transferază - 54,0 mm/L, concentrația de citocrom P450 - 26,78 $\mu\text{mol/L}$. Raportul sumei de nitrați și nitriți în urină față de

citocrom P450 este de 0,52, iar față de glutatión S-transferază este de 0,25, ce se încadrează în limitele stabilite pentru HVC B (tabel) – respectiv se diagnostichează hepatită virală cronică B.

Exemplul 3

- 5 Pacientul N., 23 ani. S-a internat cu acuze la astenie fizică, oboseală rapidă, dureri surde în hipocondrul drept, amărăciune în gură. Datele paraclinice ale sistemului respirator, cardiac și urinar fără particularități patologice. La examinarea tractului digestiv se atestă hepatomegalia ficatului, proeminand de sub rebord cu 4...5 cm, consistență elastică, marginea semirotundă. Lien nepalpabil. Din investigațiile biochimice efectuate: analiza generală a sângelui Hb 148 g/L, er. $5,0 \times 10^{12}$, leuc. $4,2 \times 10^9$, tr 320×10^9 , limf. 29%, VSH 2,0 min/oră. Analiza generală a urinei fără patologie. ALAT - 10 38 U/L, ASAT - 31 U/L, bilirubina totală 9,7 μ mol/L, bilirubina conjugată 4,1 μ mol/L, indicele protrombinic 89%, ureea serică 6,5 μ mol/L. Studiarea imunității umorale s-a soldat cu următoarele date: Ig A - 2,54 g/L, Ig M - 1,40 g/L, Ig G - 19,72 g/L. Imunitatea celulară s-a stabilit în limitele: limfocite T_{tot} - 46%, limfocite T_{act} - 31%, T_{Tfs} - 8%, T_{Tfr} - 38%, B_{limf} - 32,96%, CIC - 45 UDO. Markerii virali: *anti-HVC* - pozitiv, ARN-ul hepatitei virusului C - 1×10^5 copii/ml. Nivelul de nitrați și nitriți în urină 20,65 g/L, glutatión S-transferază 48,90 mm/L, concentrația de citocrom P450 15 32,60 mu/L. Raportul sumei de nitrați și nitriți în urină față de citocromul P450 este de 0,64, față de glutatión S-transferază este de 0,42, ce se încadrează în limitele stabilite pentru HVC (tabel.) – respectiv se diagnostichează hepatită virală cronică C.

20

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. RU 2071350 C1 1997.01.10
2. RU 2004134192 A 2006.05.10
3. Иммунохроматографический диагностикум для определения антител к вирусу гепатита В, С. < URL <http://www.adventus.info/medicine/childe/2/20.php>, gasit 2010.03.02
4. RU 2167424 C1 2001.05.20

(57) Revendicări:

Metodă de diagnosticare a hepatitelor virale cronice B și C, care constă în aceea că se determină conținutul de nitrați și nitriți în urină și conținutul de citocrom P450 și de glutatión S-transferază în sânge, apoi se calculează valorile raporturilor dintre suma de nitrați și nitriți față de conținutul de citocrom P450 și față de conținutul de glutatión S-transferază și în cazul în care valorile respective constituie 0,49...0,55 și 0,22...0,30 se diagnostichează hepatită virală cronică B, iar în cazul, în care valorile respective constituie 0,61...0,65 și 0,39...0,45 se diagnostichează hepatită virală cronică C.

Șef Secție:	GROSU Petru
Examinator:	IUSTIN Viorel
Redactor:	LOZOVANU Maria

AGENTIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALA A REPUBLICII MOLDOVA

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii	
(21) Nr. depozit: s 2010 0115	(32) Data de prioritate recunoscută:
(22) Data depozit: 2010.06.30	Raport de documentare internațională: ☐ da
(54) Titlul: Metodă de diagnosticare a hepatitelor cronice virale B și C	
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(51) (Int.Cl): Int. Cl.: A61B 5/00 (2006.01) G01N 33/493 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/50 (2006.01) C12Q 1/00 (2006.01) C12Q 1/48 (2006.01)	
II. Condiții de unitate a invenției:	☒ satisface ☐ nu satisface
Note:	
III. Revendicări: claritatea, susținerea de descriere	
Note:	☒ satisface ☐ nu satisface
IV. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare)	
MD (Documentare Invenții (inclusiv cereri nepublicate)) – diagnostic, hepatită virală B, C, citocrom P 450, glutatation S - transferază	
EA, CIS (Eapatis) – Диагноз, вирусный гепатит B, C, цитохром P 450, глутатион S - трансфераза	
SU (nonpublic) – Диагноз, вирусный гепатит B, C, цитохром P 450, глутатион S - трансфераза	
Alte BD – Ro (diagnostic, hepatită virală B, C, citocrom P 450, glutatation S – transferază)	
V. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate	

VI. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	1. MD 34 Z 2009.06.30	1
A	2. MD 1656 G2 2001.11.30	1
A	3. MD2848 G2 2006.06.30	1
A	4. MD 2149 G2 2003.11.30	1
A	5. MD 3300 G2 2007.12.30	1
D, A	6. RU 2167424 C1 2001.05.20	1
D, A	7. RU 2004134192 A 2006.05.10	1
D, A	8.Иммунохроматографический диагностикум для определения антител к вирусу гепатита В, С < URL http://www.adventus.info/medicine/childe/2/20.php_gasit 2010.03.02	1
D, C, A	9.RU 2071350 C1 1997.01.10	1
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția	
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată	
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet	
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție	
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete	
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri	
Data finalizării documentării	2010-10-05	
Examinator	IUSTIN Viorel	