



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87511** (13) **U**

(51) МПК (2014.01)

A61K 39/00

A61K 39/42 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 10255	(72) Винахідник(и): Мельников Олег Феодосійович (UA), Пелешенко Наталія Олександрівна (UA), Сидоренко Тетяна Василівна (UA), Тимченко Марина Дмитрієвна (UA), Тимченко Сергій Вадимович (UA)
(22) Дата подання заявки: 20.08.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.02.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2014, Бюл.№ 3	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ ІМ. ПРОФ. О.С. КОЛОМІЙЧЕНКА НАМН УКРАЇНИ", вул. Зоологічна, 3, м. Київ, 03068 (UA)

(54) СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ ВАКЦИНАЛЬНОГО ПРОТИВІРУСНОГО ІМУНІТЕТУ

(57) Реферат:

Спосіб підвищення вакцинального противірусного імунітету включає використання протигрипозної вакцини. Як протигрипозну вакцину використовують Інфлувак, яку вводять щурам двічі: спочатку інтраназально, а через тиждень - парентерально.

UA 87511 U

Корисна модель належить до галузі імунології і може застосовуватись для підвищення ефективності вакцинації проти вірусної грипоподібної інфекції в експерименті.

На сьогодні вакцинальні препарати, що знаходяться у широкому вжитку, зазвичай використовуються парентерально. При цьому значна їх частка для одержання бажаного результату потребує декількох введень. Лише окремі імунотропні засоби вживають всередину або інтраназально [1]. Між тим вважається, що, зокрема у гризунів, інтраназальна імунізація активує організовану назально асоційовану лімфоїдну тканину (NALT) і за рахунок цього дає змогу підсилити ефект імунізації. При цьому В-клітини NALT здатні продукувати високоафінні незапальні антитіла локально, а запальні - у сироватку крові [2]. Оскільки поява специфічних антитіл, здатних реагувати з інфекційним збудником не лише в крові, а і в тканинах, що можуть мати з ним безпосередній контакт, є чинником, що забезпечує стримування проникнення інфекційного агента у внутрішнє середовище організму, доцільною є розробка нових підходів до проведення профілактичних щеплень. Одним з них може бути введення в організм вакцинального препарату різними шляхами, що дасть змогу активізувати механізми як загального, так і місцевого імунітету.

Найближчим аналогом є "Спосіб стимулювання протигрипоподібного імунітету" (Патент на корисну модель UA 74219, МПК (2012.01) A61K 39/00; C07H 15/256 (2006.01), опубл. 25.10.2012, Бюл. №20), що включає використання таурозиду Sx1 одночасно з грипоподібною вакциною, причому тритерпеновий глікозид вводять перорально або у вигляді ін'єкцій, а вакцину вводять в організм згідно з рекомендацією виробника. В цьому випадку тритерпеновий глікозид постає як ад'ювант - чинник, що підсилює ефект імунізації. [3].

Недоліком зазначеного способу є те, що щеплення проти вірусних інфекцій доповнюють додатково введенням окрім вакцини ще і стимулятора імунітету - ад'юванта, що є ускладнюючим моментом при використанні способу.

В основу корисної моделі поставлено задачу спрощення схеми імунізації шляхом модифікації схеми введення вакцини, що забезпечує накопичення специфічних антитіл не лише в крові, а і безпосередньо в тканинах дихальних шляхів.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі підвищення вакцинального противірусного імунітету шляхом використання протигрипоподібною вакцини, згідно з корисною моделлю, як протигрипоподібну вакцину використовують Інфлувак, яку вводять щурам двічі: спочатку інтраназально, а через тиждень - парентерально.

Відмінними ознаками способу, що пропонується, є те, що за рахунок інтраназального введення антигену за тиждень до наступної парентеральної вакцинації у щурів суттєво підвищуються титри специфічних противірусних антитіл не лише в крові, а і локально у тканинах дихальних шляхів.

Реалізація корисної моделі дає можливість підвищити рівень захищеності тварин від грипоподібної інфекції.

Приклад застосування корисної моделі, що заявляється.

Досліджено вплив на щурів імунізації протигрипоподібною вакциною Інфлувак виробництва "Solvey Pharma", (Нідерланди) зразка 2009-2010 рр., що містить у собі вірусні гемаглютиніни та нейрамінідазу вірусів грипу А І та ІІ типу. Для імунізації брали по 0,1 мл препарату на тварину.

Щеплення щурів робили за двома схемами шляхом дворазового введення того ж самого антигену з тижневим інтервалом між ними. За першою схемою імуноген спочатку інстальювали у носові ходи, а вже потім робили внутрішньоочеревинну ін'єкцію. За другою - антиген вводився тваринам двічі внутрішньоочеревинно.

Рівні антитіл визначали у сироватках крові, які прогрівали перед дослідженням при 56 °С протягом 30 хв та в екстрактах з тканини трахей, які готувались на фізіологічному розчині хлориду натрію у розведенні 1:5, відповідно до рекомендацій О.Ф. Мельникова (1981) [4].

Тестування рівнів антитіл, що утворились у тварин після імунізації робили за допомогою реакції гальмування аглютинації за Кэбот А., Майєр М., (1968) [5]. Як джерело гемаглютиніну використовували вакцину Інфлувак після попереднього визначення в ній титра гемаглютиніну.

Результати титрування антитіл виражали в логарифмах титрів за В.И. Левинсоном [6]. При статистичній обробці одержаного матеріалу використовували непараметричний односторонній критерій "U" Вілкоксона-Манна-Уїтні за Е.В. Гублером [7]

Як свідчать отримані дані, на результат імунізації впливає схема введення вакцинального матеріалу. Вірусний антиген при послідовному введенні спочатку в носові ходи, а потім внутрішньоочеревинно, обумовлює суттєвий приріст вмісту антитіл у тканині трахеї порівняно з імунізацією лише шляхом послідовних внутрішньоочеревинних ін'єкцій (табл.).

Таблиця

Вміст антитіл до антигенів вірусів грипу в крові
та екстрактах трахей у щурів при різних схемах імунізації

Антиген	Дослідний матеріал	Логарифми титрів антитіл при різних способах імунізації	
		Інтраназально та внутрішньоочеревинно	Внутрішньоочеревинно 2 рази
		СЗ (МК)	СЗ (МК)
Вірусні гемаглютиніни та нейрамінідаза вірусів грипу А I та II типів	Сироватка крові	5,17(4,00-6,00) n=6	5,00 (-) n=5
	Екстракт трахеї	2,83 (2,00-3,00) n=6	1,67** (1,00-2,00) n=5

Примітки:

1. СЗ - середнє значення;
2. МК - межі коливань;
3. n - кількість досліджень;
4. ** - достовірність розбіжностей між дослідними групами ($p_U < 0,01$).

Таким чином, шляхом додаткового інтраназального введення, можна підсилити продукцію протівірусних антитіл в органах дихання щурів до антигенів вірусів грипу, що містяться в вакцині Інфлувак.

Джерела інформації:

1. Михайленко А.А. Профилактическая иммунология / А.А. Михайленко, Г.А. Базанов, В.И. Покровский, В.И. Коненков. - Москва-Тверь: ООО "Издательство "Триада", 2004. - 448 с.

2. Дранник Г.Н. Иммунная система слизистых, физиологическая микрофлора и пробиотики / Г.Н. Дранник, А.И. Курченко, А.Г. Дранник. - К.: ООО "Полиграф плюс", 2009. - 144 с.

3. Пат. UA 74219. Спосіб стимулювання протигрипозного імунітету, з. № u 201202989 від 14.03.2012 /ДУ "Кримський Державний Медичний Університет імені С.Г. Георгієвського"; опубл. 25.12.12, Бюл. № 20.

4. Мельников О.Ф. Иммунологические аспекты генеза хронического тонзиллита и регуляции функциональной активности небных миндалин // Дисс. докт. мед наук.: 14.00.16.- К.: Институт физиологии АН УССР, 1981. - 294 с.

5. Кэбот А., Майер М. Экспериментальная иммунохимия / Кэбот А., Майер М. - М.: Мир.- 1968. - 683 с.

6. Левинсон В.И. Способ статистической обработки результатов титрования антител: Тр. Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии / В.И. Левинсон. - М., 1968. - 1969. - Т. XII. - С. 72.

7. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. - Л.: Медицина, 1978. - 296 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб підвищення вакцинального протівірусного імунітету шляхом використання протигрипозної вакцини, який **відрізняється** тим, що як протигрипозну вакцину використовують Інфлувак, яку вводять щурам двічі: спочатку інтраназально, а через тиждень - парентерально.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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