



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **117583** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61B 10/00
G01N 33/50 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 01367**
(22) Дата подання заявки: **13.02.2017**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **26.06.2017**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **26.06.2017, Бюл.№ 12**

(72) Винахідник(и):
Сирота Борис Володимирович (UA),
Сидорчук Лариса Петрівна (UA),
Казанцева Тетяна Василівна (UA),
Петринич Оксана Анатоліївна (UA),
Мельничук Лариса Василівна (UA),
Никифор Лівія Василівна (UA),
Крикливець Любов Григорівна (UA),
Сем'янів Мар'яна Миколаївна (UA),
Репчук Юлія Василівна (UA),
Флюндра Ірина Георгіївна (UA),
Бойко Василь Васильович (UA)
(73) Власник(и):
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ
ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ
ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"
МОЗ УКРАЇНИ,
пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ КОЛІШЕРИХІОЗНОГО ЕНДОТОКСИКОЗУ З УРАХУВАННЯМ ГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування колішерихіозного ендотоксикозу з урахуванням генетичних чинників включає визначення якісного і кількісного складу мікрофлори кишечника. Додатково виконують визначення клітинної і загальної імунологічної реактивності, аналізують алельний стан генів HSP70-2 (rs1061581) та IL-4 (rs2243250), причому носіїв мутантного А-алеля гена HSP70-2 та ТТ-генотипу гена IL-4 відносять до груп із високою прогностичною цінністю позитивного результату зниження неспецифічної резистентності організму та появи колішерихіозного ендотоксикозу, а носіїв сприятливого С-алеля гена IL-4 - до груп низького ризику імунологічних порушень та формування колішерихіозного ендотоксикозу.

UA 117583 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме інфекції, епідеміології та клінічної патологічної фізіології, і може бути використана з метою прогнозування появи, тяжкості перебігу та профілактики коліешерихіозного ендотоксикозу (гострого гастроентероколіту).

Коліешерихіоз реєструється у всіх регіонах світу. Актуальною проблемою для України залишається проблема гострих кишкових інфекцій, а саме коліешерихіозів, рівень захворюваності якими в ряді міст і областей країни зберігає тенденцію до зростання. Захворюваність коліешерихіозами в основному має спорадичний характер, а останнім часом відзначається зростання кількості спалахів гострих кишкових захворювань та харчових отруєнь, викликаних гострими гастроентероколітами (ГГЕК) (Ю.І. Гринаш, О.Б. Надрага, М.Б. Дашо та ін., 2015). У багатьох країнах ешерихіози (ГГЕК), викликані ентерогеморагічними *E. coli*, стали розглядатись як проблема державного рівня в системі охорони здоров'я населення. На жаль, в Україні відсутня інформація щодо даної патології. Проблема діагностики, прогнозування появи та тяжкості перебігу, лікування та специфічної профілактики захворювань, викликаних ешерихіями, є надзвичайно актуальною.

Прототипом корисної моделі є спосіб прогнозування дисбіозу кишечника з урахуванням поліморфізму генів хворих на артеріальну гіпертензію (Пат. 56844 Україна, МПК А61В 10/00. Спосіб прогнозування дисбіозу кишечника з урахуванням поліморфізму генів / Кушнір О.В., Сидорчук Л.П.; Заявник Кушнір О.В., Сидорчук Л.П. - № заяви u201009323 від 26.07.2010; опубл. 25.01.2011, бюл. № 2), в якому прогнозування дисбіотичних змін проводиться на підставі результатів якісного і кількісного складу мікрофлори кишечника та визначення поліморфізмів I/D гена ACE, A1166C гена AGTR1 та T894G гена eNOS.

Недоліком прототипу-способу є недостатня ефективність діагностики і прогнозування, так як не враховується імунологічна складова дисбіотичних змін, а також не визначаються гени, що потенційно залучені до регуляції локальної та загальної імунологічної відповіді, а також специфічної і неспецифічної імунореактивності організму.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити спосіб прогнозування коліешерихіозного ендотоксикозу з урахуванням генетичних чинників шляхом додаткового до визначення якісного і кількісного складу мікрофлори кишечника, визначення клітинної і загальної імунологічної реактивності, аналізу алельного стану генів HSP70-2 (rs 1061581) та IL-4 (rs2243250), причому носіїв мутантного А-алеля гена HSP70-2 та ТТ-генотипу гена IL-4 відносять до груп із високою прогностичною цінністю позитивного результату зниження неспецифічної резистентності організму та появи коліешерихіозного ендотоксикозу, а носіїв сприятливого С-алеля гена IL-4 - до груп низького ризику імунологічних порушень та формування коліешерихіозного ендотоксикозу.

Спільними ознаками корисної моделі та прототипу є визначення якісного і кількісного складу мікрофлори кишечника.

Відмінними ознаками корисної моделі від прототипу є те, що додатково визначають клітинну і загальну імунологічну реактивність, аналізують алельний стан генів HSP70-2 (rs 1061581) та IL-4 (rs2243250), причому носіїв мутантного А-алеля гена HSP70-2 та ТТ-генотипу гена IL-4 відносять до груп із високою прогностичною цінністю позитивного результату зниження неспецифічної резистентності організму та появи коліешерихіозного ендотоксикозу, а носіїв сприятливого С-алеля гена IL-4 - до груп низького ризику імунологічних порушень та формування коліешерихіозного ендотоксикозу.

Порівняння корисної моделі та прототипу за ознаками представлено у наступній таблиці.

Порівняння корисної моделі та прототипу за ознаками

Ознака	Прототип	Корисна модель
Визначення якісного і кількісного складу мікрофлори кишечника	виконують	виконують
Визначення клітинної та загальної імунологічної реактивності	не виконують	виконують
Дослідження поліморфізму генів	гени, що асоціюють із активністю ренін-ангіотензинової системи: ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), eNOS (T894G)	гени, що асоціюють із активністю системи неспецифічного імунітету: HSP70-2 (A1267G), IL-4(C-590T)
Прогностична цінність позитивного результату	нижча	вища
Ефективність прогнозування	75,0 %	88,57 %

Визначення термінів, які використовуються при описі корисної моделі: колієшерихіозний ендотоксикоз, поліморфізм, гени, HSP70-2 (A1267G), IL-4 (C-590T), імунологічна реактивність.

5 Теоретичні передумови здійснення корисної моделі.

Задачею було розробити спосіб прогнозування появи колієшерихіозного ендотоксикозу у людей залежно від індивідуального генотипу, при якому досягається підвищення прогностичної цінності на основі об'єктивних даних наявності "мутації" гена білка теплового шоку типу 2 (HSP70-2, A1267G) та протизапального цитокіну інтерлейкіну 4 (IL-4, C-590T), які приймають

10 участь у синтезі відповідних білкових структур і опосередковано регулюють діяльність імунної системи.

В запропонованому способі прогнозування як виникнення, так і прогресування колієшерихіозного ендотоксикозу проводиться з урахуванням результатів визначення клітинної і загальної імунологічної реактивності і алельного стану генів HSP70-2 (rs1061581) та IL-4 (rs2243250).

15 Корисна модель здійснюється наступним чином.

З метою прогнозування колієшерихіозного ендотоксикозу визначають якісний і кількісний склад мікрофлори кишечника, та додатково визначають клітинну і загальну імунологічну реактивність, аналізують алельний стан генів HSP70-2 (rs1061581) та IL-4 (rs2243250), причому

20 носіїв мутантного А-алеля гена HSP70-2 та ТТ-генотипу гена IL-4 відносять до груп із високою прогностичною цінністю позитивного результату зниження неспецифічної резистентності організму та появи колієшерихіозного ендотоксикозу, а носіїв сприятливого С-алеля гена IL-4 - до груп низького ризику імунологічних порушень та формування колієшерихіозного ендотоксикозу.

25 Приклад практичного застосування корисної моделі.

У дослідженні взяли участь 100 хворих на гострий гастроентероколіт (ГГЕК), яким методом мікробіологічного дослідження було проведено визначення кількісного та якісного складу порожнинної мікрофлори кишечника, визначення імунологічної реактивності, а також за допомогою полімеразної ланцюгової реакції було проведено генетичний аналіз. За

30 результатами дослідження у 35 хворих на ГГЕК встановили наявність мутантного А-алеля гена HSP70-2 та ТТ-генотипу гена IL-4 у геномі, зі зростанням клітинної реактивності, що підтвердилось збільшенням ядерного індексу ступеня ендотоксикозу (II-III ступеня) та ознаками запального процесу із екзо - та ендотоксикацією переважно інфекційної природи, вираженою активацією клітинної і гуморальної ланок імунітету. Окрім того, колієшерихіоз у було підтверджено

35 у всіх цих випадках якісним та кількісним складом мікрофлори порожнини товстої кишки: виділено монокультури Escherichia coli із наважки випорожнень - ентеропатогенних кишкових паличок у 42,86 % пацієнтів, ентеротоксигенних - у 30 %, ентероінвазивних - у 22,86 %, ентерогеморагічних - у 11,42 % хворих, чи поєднання двох і більше сероваріантів, що зумовило клінічно виражений синдром діареї із домішками слизу і краплень крові у калі, здуття живота,

40 нетравлення їжі, інтоксикацію, субфебрилітет. Прогностична цінність позитивного результату появи ГГЕК серед вище вказаних хворих із урахуванням генотипів генів HSP70-2 (rs1061581) та IL-4 (rs2243250) становить 88,57 %.

У решти хворих (n=65) виявили G-алель гена HSP70-2 та C-алель гена IL-4, ступінь імунологічних порушень був менш виражений (переважно I-II), у 84,62 % хворих даної групи ешерихіозна інфекція не підтвердилась.

- 5 Технічний результат. Запропонований спосіб дозволяє ефективно прогнозувати виникнення та клінічний перебіг коліешерихіозного ендотоксикозу з урахуванням індивідуального генотипу, що надасть можливість вчасно проводити його профілактику та індивідуалізоване лікування.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Спосіб прогнозування коліешерихіозного ендотоксикозу з урахуванням генетичних чинників, що включає визначення якісного і кількісного складу мікрофлори кишечника, який **відрізняється** тим, що додатково виконують визначення клітинної і загальної імунологічної реактивності, аналізують алельний стан генів HSP70-2 (rs1061581) та IL-4 (rs2243250), причому носіїв мутантного А-алеля гена HSP70-2 та ТТ-генотипу гена IL-4 відносять до груп із високою
- 15 прогностичною цінністю позитивного результату зниження неспецифічної резистентності організму та появи коліешерихіозного ендотоксикозу, а носіїв сприятливого С-алеля гена IL-4 - до груп низького ризику імунологічних порушень та формування коліешерихіозного ендотоксикозу.

20

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601