



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112120** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61F 9/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2016 03820</p> <p>(22) Дата подання заявки: 11.04.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.12.2016</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.12.2016, Бюл.№ 23</p>	<p>(72) Винахідник(и): Пасєчнікова Наталія Володимирівна (UA), Зборовська Олександра Володимирівна (UA), Насінник Ілля Олегович (UA), Велічко Людмила Миколаївна (UA), Богданова Олександра Вікторівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ ІМ. В.П. ФІЛАТОВА НАМН УКРАЇНИ", Французький бульвар, 40/51, м. Одеса, 65061 (UA)</p>
--	--

(54) СПОСІБ ОДНОЧАСНОГО МОДЕЛЮВАННЯ АУТОІМУННОГО УВЕЇТУ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

(57) Реферат:

Спосіб одночасного моделювання аутоімунного увеїту різного ступеня тяжкості полягає у загальній сенсibilізації експериментальної тварини підшкірним введенням у верхню область стегна антигену нерозчиненої кінської сироватки з проміжками між ін'єкціями в 7 днів і введенням роздільної дози антигену в передню камеру ока через 7 днів після закінчення загальної сенсibilізації. Загальну сенсibilізацію проводять чотирикратним введенням 1 мл нерозчиненої кінської сироватки, а введення роздільної дози антигену в передню камеру ока здійснюють наступним чином: у праве око вводять 0,1 мл нерозчиненої кінської сироватки, у ліве око 0,1 мл розчиненої кінської сироватки (кінську сироватку розчинюють фізіологічним розчином у співвідношенні 1:2).

UA 112120 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до офтальмології, і може бути використана для вивчення патогенезу і розробки методів профілактики і медикаментозного лікування алергічного увеїту середнього і тяжкого ступеня.

Увеїти є тяжкою патологією органа зору, що призводять до сліпоти та інвалідності. Недостатня ефективність лікування хворих з увеїтами потребує постійної розробки і випробовування нових способів лікування і нових препаратів. Актуальною задачею є моделювання захворювання на тваринах, що найбільш точно відтворює клінічні особливості захворювання у людей, для подальшого випробовування нових лікарських препаратів і способів лікування на моделях увеїту.

Для моделювання увеїтів застосовують введення в тканини та середовища ока різноманітних хімічних і біологічних сполук, мікроорганізмів та їх токсинів.

В дійсний час для моделювання аутоімунного увеїту використовують антигени судинної оболонки ока, сітківки (Nussenblatt R.B. Proctor Lecture. Experimental autoimmune uveitis: mechanisms of disease and clinical therapeutic indications Invest Ophthalmol. Vis. Sci. - 1991. - V. 32. - P. 3131-3141), кришталика (Augustm A., Spitznas M., Sekundo W., Koch F., Lutz J., Meller D., Grus F., Wegener A., Blumenroder S. Effects of allopurmol and steroids on inflammation and oxidative tissue damage in experimental lens induced uveitis a biochemical and morphological study // British Journal of Ophthalmology. - 1996. - V. 80. - P. 451-457). Аутоімунний експериментальний увеоретиніт у щурів викликають введенням специфічного екстракту сітківки (Lahotou B., Liversidge J., Forrester J., Dick. A. Interphotoreceptor retinoid binding protein is a potent tolerogen in Lewis rat suppression of experimental autoimmune uveoretinitis is retinal antigen specific // British Journal of Ophthalmology. - 1997. - V. 81. - P. 61-67). Спосіб моделювання увеїту, запропонований Бездітко П.А. і співавторами, включає проведення пункції та введення в передню камеру ока хімічної сполуки - 0,2 мл 0,005 % розчину латанопроста (ксалатана) (Патент України № 45856 Спосіб моделювання увеїту / Бездітко П.А., Панченко М.В., Дурас І.Г.; Бюл. № 4, 2002).

Оскільки до теперішнього часу патогенез увеїтів лишається достатньо не вивченим, не розроблені методи профілактики, не розроблена модель увеїту, яку можна відтворити та на якій можна було б вивчати дані питання, існує необхідність розробки нових методів лікування увеїтів різного ступеня тяжкості. Відповідно до згаданого вище, задачею цього винаходу є розширення арсеналу моделей увеїтів, зокрема одночасне моделювання увеїту, різного ступеня тяжкості. Запропонований спосіб моделювання увеїту, що включає введення біологічної сполуки в передню камеру ока є найбільш близьким по клінічній картині до увеїту людини.

Найближчим до запропонованого нами способу є спосіб моделювання алергічного увеїту, який полягає у загальній сенсibiliзації експериментальної тварини антигеном (нормальна кінська сироватка) в дозі 2 мл підшкірно 5 разів з проміжками між ін'єкціями в 7 днів і введенням роздільної дози антигену (0,1 мл кінської сироватки) в передню камеру ока через 7 днів після закінчення загальної сенсibiliзації (Смалюк Н.В. Експериментальне об'рунтування фонофореза фторафура та його застосування в лікуванні ендогенних увеїтів: Автореф. дисс. канд. мед. наук 14.00.08. - Одесса, 1986. - 17 с.).

Цей спосіб дозволяє одержати експериментальний увеїт тяжкого ступеня. Для розробки способів лікування увеїтів середнього ступеня тяжкості його використання неможливе, тому що не дозволяє визначити необхідні дози препаратів для здійснення ефективного лікування адекватного ступеня тяжкості захворювання.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу моделювання алергічного увеїту, шляхом зміни кількості і схеми введення антигену (нормальної кінської сироватки) експериментальним тваринам, за рахунок чого створюються умови для одночасного отримання експериментальних увеїтів різного ступеня тяжкості (середнього і тяжкого), що дозволить вивчити дію препаратів і розробити способи лікування увеїтів адекватно ступеня тяжкості захворювання.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одночасного моделювання аутоімунного увеїту різного ступеня тяжкості (середнього і тяжкого), що полягає у загальній сенсibiliзації експериментальної тварини підшкірним введенням у верхню область стегна антигену нерозчиненої кінської сироватки з проміжками між ін'єкціями в 7 днів і введенням роздільної дози антигену в передню камеру ока через 7 днів після закінчення загальної сенсibiliзації, стосовно корисної моделі загальну сенсibiliзацію проводять чотирикратним введенням 1,0 мл нерозчиненої кінської сироватки, а введення роздільної дози антигену в передню камеру ока здійснюють наступним чином: у праве око вводять 0,1 мл нерозчиненої кінської сироватки, у ліве око 0,1 мл розчиненої кінської сироватки (кінську сироватку розчинюють фізіологічним розчином у співвідношенні 1:2).

Причинно-наслідкові зв'язки:

1. Чотирикратне введення антигену - за рахунок цього скорочується час моделювання.

2. Зменшення кількості антигену під час здійснення загальної сенсibilізації.

3. Введення різної кількості антигену у ліве і праве око дозволяє одночасно отримати експериментальний увеїт різного ступеня тяжкості.

Опис запропонованого нами способу.

Експериментальні дослідження проведені в ДУ "Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова" НАМН України. Моделювання увеїту запропованою нами методикою проведене у 30 кролів (60 очей) породи Шиншила, вагою 2,0-2,5 кг.

Спочатку тваринам проводили загальну сенсibilізацію чотирикратним підшкірним введенням в ділянці верхньої частини стегна 1 мл кінської сироватки нерозчиненої. Інтервал між ін'єкціями складав 7 днів. Через 7 днів після закінчення загальної сенсibilізації тварину фіксували у спеціальному верстаті, промивали кон'юнктивальну порожнину правого та лівого очей фізіологічним розчином, закапували 30 % альбуцид, після чого проводили епібульбарну (Sol. dicaini 0,5 %) і ретробульбарну (Sol. novocaini 2 %) анестезію. Очне яблуко фіксували лапчастим пінцетом, кон'юнктивальну порожнину ретельно просушували ватним тампоном. У передню камеру правого ока вводили 0,1 мл нерозчиненої кінської сироватки, ока в 1-1,5 мм від площини лімба. У передню камеру лівого ока вводили розчин 0,05 мл кінської сироватки у 0,05 мл фізіологічного розчину. Голку інсулінового шприца вводили косо в шарах строми рогівки, що перешкоджало передчасному спорожненню передньої камери. Кон'юнктивальна порожнина промивалася 30 % альбуцидом. Наступного дня після введення роздільної дози антигену в передню камеру ока у тварини розвивався увеїт. В подальшому (на 2-3 добу) в передній камері очей з'являвся ексудат, ексудативні нашарування на задній поверхні рогівки або на поверхні райдужки, з'являвся ослаблений рефлекс очного дна із-за нижніх помутнінь в передній третині склистого тіла. Тяжкість увеїту оцінювали по ступеню запальної реакції - гіперемія кон'юнктиви, опалесценція вологи передньої камери, наявність гіпопіона і ексудатів у передній камері, ступеням набряку і васкуляризації рогівки. У правому оці у всіх тварин спостерігався тяжкий увеїт. В лівому оці у всіх тварин спостерігався увеїт середнього ступеня тяжкості. Проводилась біомікроскопія і фотографування очей тварин. Як видно з проведеного аналізу, у тварин спостерігається залежність між дозою сироватки та ступеня тяжкості увеїту (дозозалежний ефект).

Конкретний приклад:

Кролик № 4 породи Шиншила, вага 2,2 кг. Перед початком експерименту при біомікроскопії кон'юнктива спокійна, оптичні середовища прозорі, рефлекс з очного дна рожевий, на очному дні без патології. 04.06.2015 почата загальна сенсibilізація підшкірним введенням у верхню область стегна 1 мл нерозчиненої кінської сироватки. Наступні ін'єкції цього ж антигену, тим же способом, у тій же дозі були проведені 11.06.2015, 18.06.2015 та 25.06.2015. Протягом всього терміну проведення загальної сенсibilізації ознак розвитку увеїта не спостерігалось. 02.07.2015 в передню камеру правого ока введено роздільну дозу антигену 0,1 мл нерозчиненої кінської сироватки. В передню камеру правого ока введено. 0,05 мл кінської сироватки розчиненої 0,05 мл фізіологічного розчину. 03.07.2015 на правому оці з'явилась перикорнеальна ін'єкція, помутніння вологи передньої камери, у передній камері з'явився фібринозний ексудат, набряк райдужної оболонки. Наступного дня запальний процес почав прогресувати - розвинулася змішана ін'єкція очного яблука, рогівка стала набряклою, ексудат повністю заповнив передню камеру, глибше розташовані середовища ока перестали офтальмоскопуватися. Через тиждень з'явилась неоваскуляризація рогівки, задні синехії. Спостерігались усі ознаки тяжкого увеїту. У той час на лівому оці з'явилась перикорнеальна ін'єкція, опалесценція вологи передньої камери, радужна оболонка набрякла. Наступного дня запальний процес почав прогресувати - розвинулася змішана ін'єкція очного яблука, рогівка стала набряклою, глибше розташовані середовища ока перестали офтальмоскопуватися. Був діагностований увеїт середнього ступеня тяжкості.

Таким чином, вищеописана модель експериментального увеїту різного ступеня тяжкості може бути використана для вивчення дії препаратів для лікування запальних процесів (увеїтів), а також для розробки способів профілактики рецидивів захворювання.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одночасного моделювання аутоімунного увеїту різного ступеня тяжкості, що полягає у загальній сенсibilізації експериментальної тварини підшкірним введенням у верхню область стегна антигену нерозчиненої кінської сироватки з проміжками між ін'єкціями в 7 днів і

- введенням роздільної дози антигену в передню камеру ока через 7 днів після закінчення загальної сенсibiliзації, який **відрізняється** тим, що загальну сенсibiliзацію проводять чотирикратним введенням 1 мл нерозчиненої кінської сироватки, а введення роздільної дози антигену в передню камеру ока здійснюють наступним чином: у праве око вводять 0,1 мл нерозчиненої кінської сироватки, у ліве око 0,1 мл розчиненої кінської сироватки (кінську сироватку розчинюють фізіологічним розчином у співвідношенні 1:2).
- 5

Комп'ютерна верстка Т. Вахричева

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