



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G09B 23/00 (2023.05); G09B 23/28 (2023.05)

(21)(22) Заявка: 2023106695, 22.03.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.03.2023

Дата регистрации:
23.06.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 22.03.2023

(45) Опубликовано: 23.06.2023 Бюл. № 18

Адрес для переписки:

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ.
ПАТЕНТНЫЙ ОТДЕЛ, Ахатов Искандер
Шаукатович

(72) Автор(ы):

Ганцев Шамиль Ханяфиевич (RU),
Арыбжанов Дауранбек Турсункулович (KZ),
Амиров Рустэм Ахмадуллович (RU),
Ганцев Камиль Шамилевич (RU),
Кзыргалин Шамиль Римович (RU),
Турсуметов Давлат Сайтмуратович (RU),
Галиев Азат Фаатович (RU),
Мансурова Алина Вячеславовна (RU),
Ямиданов Ренат Салекович (RU),
Андрэ Рафуссон (SE),
Акинйеми Олалекан Самуэль (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "БАШКИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2687092 С2, 07.05.2019. Вакцина
гонококковая инактивированная
(гоновакцина) (Gonococcal vaccine inactivated
(gonovaccine)) инструкция по применению
(Ссылка помещена на сайт в Интернете
23.09.2020 [https://www.vidal.ru/drugs/
gonococcal_vaccine_inactivated_gonovaccine_42880](https://www.vidal.ru/drugs/gonococcal_vaccine_inactivated_gonovaccine_42880);
дата размещения подтверждена по адресу
Web-архива (см. прод.)

(54) СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ДЛЯ
ПОЛУЧЕНИЯ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии и иммунологии. Белым мышам ежедневно в течение 10 суток вводят 0,3 мл раствора вакцины гонококковой инактивированной подкожно в область хвостового бедра. И одновременно подкожно

между лопатками 0,5 мг раствора интерлейкина-2. Изобретение обеспечивает стимуляцию первичного и вторичного иммунного ответа в периферических лимфатических узлах, а также вызывает гиперплазию лимфатических узлов для последующего получения иммунокомпетентных

клеток. 1 пр.

(56) (продолжение):

http://web.archive.org/web/20200923005103/https://www.vidal.ru/drugs/gonosoccal_vaccine_inactivated_gonovaccine__42880). Ронколейкин (Roncoleukin) инструкция по применению (Ссылка помещена на сайт в Интернете 05.12.2020 https://www.vidal.ru/drugs/roncoleukin__9383; дата размещения подтверждена по адресу Web-архива http://web.archive.org/web/20201205154235/https://www.vidal.ru/drugs/roncoleukin__9383). BJORKDAHL O. et al. Lymphoid hyperplasia in transgenic mice over-expressing a secreted form of the human interleukin 1- β gene product / Immunology, 1999, 96, pages 128-137. LY C.L. et al. Inflammatory Manifestations of Lymphedema / Int. J. Mol. Sci., 2017, 18, 171, 13 pages.

R U 2 7 9 8 6 6 2 C 1

R U 2 7 9 8 6 6 2 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G09B 23/00 (2023.05); G09B 23/28 (2023.05)

(21)(22) Application: **2023106695, 22.03.2023**

(24) Effective date for property rights:
22.03.2023

Registration date:
23.06.2023

Priority:
(22) Date of filing: **22.03.2023**

(45) Date of publication: **23.06.2023** Bull. № 18

Mail address:
**450008, g. Ufa, ul. Lenina, 3.
BASHGOSMEDUNIVERSITET. PATENTNYI
OTDEL, Akhatov Iskander Shaukatovich**

(72) Inventor(s):
**Gantsev Shamil Khaniafievich (RU),
Arybzhhanov Dauranbek Tursunkulovich (KZ),
Amirov Rustem Akhmadullovich (RU),
Gantsev Kamil Shamilevich (RU),
Kzyrgalin Shamil Rimovich (RU),
Tursumetov Davlat Saitmuratovich (RU),
Galiev Azat Faatovich (RU),
Mansurova Alina Viacheslavovna (RU),
Iamidanov Renat Salekovich (RU),
Andre Rafusson (SE),
Akinemi Olalekan Samuel (RU)**

(73) Proprietor(s):
**federalnoe gosudarstvennoe biudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia "BASHKIRSKII
GOSUDARSTVENNYI MEDITSINSKII
UNIVERSITET" Ministerstva
zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)**

(54) **METHOD OF SIMULATION OF LYMPH NODE HYPERPLASIA TO OBTAIN IMMUNOCOMPETENT CELLS**

(57) Abstract:
FIELD: medicine; oncology; immunology.
SUBSTANCE: white mice are injected daily 0.3 ml of the inactivated gonococcal vaccine solution subcutaneously into the region of the caudal femur for 10 days. And at the same time 0.5 mg of interleukin-2 solution is injected subcutaneously between the shoulder

blades.
EFFECT: invention provides stimulation of primary and secondary immune response in peripheral lymph nodes, and also causes hyperplasia of lymph nodes for subsequent production of immunocompetent cells.
1 cl, 1 ex

C 1
2 7 9 8 6 6 2
R U

R U
2 7 9 8 6 6 2
C 1

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии и иммунологии, может быть использовано для получения гиперплазированных лимфатических узлов и дальнейшего их использования в качестве источника иммунокомпетентных клеток при комбинированном лечении больных с различными злокачественными новообразованиями в качестве иммунобиотерапии рака.

Известно, что гиперплазия лимфатических узлов происходит при неспецифических и специфических воспалительных заболеваниях (при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, при инфекционном мононуклеозе, адено- и энтеровирусных инфекциях, болезни кошачьей царапины, лекарственных дерматитах, опоясывающем лишае, системных заболеваниях соединительной ткани, туберкулезе и др.), а также при специфических поражениях лимфатических узлов при онкологических процессах.

В доступной научно-медицинской и патентной литературе не обнаружено сведений об известности способа моделирования гиперплазии лимфатических узлов.

Задачей изобретения является разработка способа моделирования гиперплазии лимфатических узлов.

Технический результат при использовании изобретения - стимуляция первичного и вторичного иммунного ответа в периферических лимфатических узлах, получение гиперплазии лимфатических узлов для последующего получения иммунокомпетентных клеток.

Предлагаемый способ моделирования гиперплазии лимфатических узлов осуществляется следующим образом.

В лабораторных условиях белым мышам ежедневно в течение 10 суток вводят 0,3 мл стерильного раствора Гоновакцины (Вакцина гонококковая инактивированная) подкожно в область хвостового бедра и одновременно с целью активации иммунокомпетентных клеток (Т-, и В-лимфоцитов, фолликул лимфатического узла) подкожно между лопатками вводят 0,5 мг раствора Ронколейкина (Интерлейкин-2).

Моделирование гиперплазии лимфатических узлов по предлагаемому способу было проведено 20 белым мышам женского пола. Со вторых суток с помощью портативного ультразвукового аппарата (Prevue™ Ultrasound system) производили ежедневно УЗИ исследование брюшной полости и забрюшинного пространства мышей. На третьи сутки эксперимента отмечали гиперплазию забрюшинных лимфоузлов. Максимальная гиперплазия достигалась на 8-10 сутки. Для оценки первичного и вторичного иммунного ответа у испытуемых мышей производили забор забрюшинных лимфатических узлов на 7 сутки хирургическим путем через небольшой боковой внебрюшинный доступ и проводили гистологическое исследование полученного материала. Далее животные наблюдались до 10 суток, на 11 сутки им производили эвтаназию и окончательный забор забрюшинных лимфатических узлов с последующим гистологическим исследованием. При гистологическом исследовании полученных материалов отмечено, что на 7 сутки после стимуляции гиперплазии лимфоузлов отмечается - появление в расширенной паракортикальной зоне экстрафолликулярных крупных бластных клеток с морфологией центробластов, иммунобластов, короткоживущих плазматических клеток. Происходит активация В-клеток, не прошедших этап фолликулярной дифференцировки (первичный иммунный ответ). При иммуногистохимическом исследовании в этот период стимуляции морфологически происходит активация В-клеток, не прошедших этап фолликулярной дифференцировки, с соответствующим иммунофенотипом: CD20+, CD79a+, PAX5+, IgM+, CD27-, CD30-, IgG-CD138-, MuM.l- На 10 сутки после стимуляции гиперплазии лимфоузлов отмечается - в корковой зоне лимфоузла различаются первичные и вторичные фолликулы. Первичные фолликулы

являются небольшими плотными четко очерченными скоплениями мелких лимфоидных клеток преимущественно с округло-овальными ядрами, расположенными среди каркаса фолликулярных дендритических клеток (CD21+, CD23+, CD35+). Клетки первичных фолликулов экспрессируют CD19, CD20, CD22, BCL-2, IgM, IgD и не экспрессируют IgG.

5 При воздействии антигенного стимула и формировании вторичного фолликула клетки первичных фолликулов оттесняются к периферии и формируют BCL-2-позитивную зону мантии. Клетки центров вторичных фолликулов экспрессируют CD10, BCL-6, в пределах светлых зародышевых центров отмечается высокий уровень экспрессии маркера пролиферативной активности Ki-67. Каркас вторичных фолликулов

10 сформирован четко очерченной, хорошо организованной сетью фолликулярной дендритической клетки. Морфологическим выражением II стадии В-клеточного иммунного ответа является фолликулярная гиперплазия (вторичный иммунный ответ). Таким образом, по предлагаемому способу в эксперименте получена модель гиперплазии «здорового» лимфатического узла. Сущность изобретения поясняется следующим

15 примером. Самке белой мыши массой 20 г ежедневно в течение 10 суток вводили 0,3 мл стерильного раствора вакцины гонококковой инактивированной подкожно в область хвостового бедра и одновременно подкожно между лопатками 0,5 мг раствора интерлейкина-2. На 7 сутки произвели забор забрюшинных лимфатических узлов, на 11 сутки произвели эвтаназию и окончательный забор забрюшинных лимфатических

20 узлов с последующим гистологическим исследованием. На 7 сутки отмечается появление в расширенной паракортикальной зоне экстрафолликулярных крупных бластных клеток с морфологией центробластов, иммунобластов, короткоживущих плазматических клеток. Происходит активация В-клеток, не прошедших этап фолликулярной дифференцировки (первичный иммунный ответ). При иммуногистохимическом

25 исследовании в этот период стимуляции морфологически происходит активация В-клеток, не прошедших этап фолликулярной дифференцировки, с соответствующим иммунофенотипом: CD20+, CD79a+, PAX5+, IgM+, CD27-, CD30-, IgG-, CD 138- MuM.1- На 10 суток отмечается: в корковой зоне лимфоузла различаются первичные и вторичные фолликулы. Первичные фолликулы являются небольшими плотными четко очерченными

30 скоплениями мелких лимфоидных клеток преимущественно с округло-овальными ядрами, расположенными среди каркаса фолликулярных дендритических клеток (CD21+, CD23+, CD35+). Клетки первичных фолликулов экспрессируют CD19, CD20, CD22, BCL-2, IgM, IgD и не экспрессируют IgG. При воздействии антигенного стимула и формировании вторичного фолликула клетки первичных фолликулов оттесняются к

35 периферии и формируют BCL-2-позитивную зону мантии. Клетки центров вторичных фолликулов экспрессируют CD10, BCL-6, в пределах светлых зародышевых центров отмечается высокий уровень экспрессии маркера пролиферативной активности Ki-67. Каркас вторичных фолликулов сформирован четко очерченной, хорошо организованной сетью фолликулярной дендритической клетки. Морфологическим выражением II стадии

40 В-клеточного иммунного ответа является фолликулярная гиперплазия (вторичный иммунный ответ).

(57) Формула изобретения

Способ моделирования гиперплазии лимфатических узлов для получения

45 иммунокомпетентных клеток, заключающийся в том, что белым мышам ежедневно в течение 10 суток вводят 0,3 мл раствора вакцины гонококковой инактивированной подкожно в область хвостового бедра и одновременно подкожно между лопатками 0,5 мг раствора интерлейкина-2.