



(51) МПК
C12N 1/20 (2006.01)
A61K 35/74 (2006.01)
A23C 9/12 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009134520/10, 13.02.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 13.02.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 16.02.2007 FR 07/01140

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2011 Бюл. № 9

(45) Опубликовано: 27.12.2012 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 01/89541 A, 29.11.2001. ТОМОИКО OGAWA et al. Oral immunoadjuvant activity of *Lactobacillus casei* subsp. *casei* in dextran-fed layer chickens. *British Journal of Nutrition*, 2006, v.95, p.430-434. WO 2006/124630 A, 23.11.2006. EP 0861905 A2, 02.09.1998. ШЕНДЕРОВ Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. - М.: Грантъ, 2001, т.111, с.85-86.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 16.09.2009

(86) Заявка РСТ:
 FR 2008/000181 (13.02.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2008/129148 (30.10.2008)

Адрес для переписки:
 129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег.№ 517

(72) Автор(ы):

САМСОН-ВИЛЛЕЖЕ Сандрин (FR),
БУРДЕ-СИКАР Рафаэль (FR)

(73) Патентообладатель(и):

КОМПАНИ ЖЕРВЭ ДАНОН (FR)

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ LACTOBACILLUS CASEI ДЛЯ УСИЛЕНИЯ ЗАЩИТЫ,
 ИНДУЦИРОВАННОЙ ВАКЦИНАЦИЕЙ ПРОТИВ ГРИППА**

(57) Реферат:

Штамм бактерий *Lactobacillus casei* CNM 1-1518 применяют для получения композиции, вводимой перорально, для повышения гуморального иммунитета, придаваемого при вакцинации против гриппа, предпочтительно для лиц в возрасте 65 лет и больше.

Композиция находится в виде ферментированного молочного продукта, в виде пищи или пищевой добавки и при содержании *Lactobacillus casei* CNM 1-1518, предпочтительно от 1×10^8 до 1×10^9 КОЕ/мл. Изобретение обеспечивает усиление гуморального ответа, вызванного вакцинацией

от гриппа. 7 з.п. ф-лы, 10 ил, 1 табл.

R U 2 4 7 0 9 9 4 C 2

R U 2 4 7 0 9 9 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C12N 1/20 (2006.01)
A61K 35/74 (2006.01)
A23C 9/12 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009134520/10, 13.02.2008**

(24) Effective date for property rights:
13.02.2008

Priority:

(30) Convention priority:
16.02.2007 FR 07/01140

(43) Application published: **27.03.2011 Bull. 9**

(45) Date of publication: **27.12.2012 Bull. 36**

(85) Commencement of national phase: **16.09.2009**

(86) PCT application:
FR 2008/000181 (13.02.2008)

(87) PCT publication:
WO 2008/129148 (30.10.2008)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj, reg.№ 517**

(72) Inventor(s):

**SAMSON-VILLEZhe Sandrin (FR),
BURDE-SIKAR Rafaehll' (FR)**

(73) Proprietor(s):

KOMPANI ZherVEh DANON (FR)

(54) USE OF LACTOBACILLUS CASEI FOR INTENSIFIED PROTECTION INDUCED BY INFLUENZA VACCINATION

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: bacterial *Lactobacillus casei* CNNM 1-1518 strain is used for preparing an oral composition for increasing humoral immunity induced in influenza vaccination, preferentially in patients aged 65 years and older. The composition is

found in the form of an enzyme milk product, in the form of a foodstuff or a food additive, and with the content *Lactobacillus casei* CNNM 1-1518, preferentially 1×10^8 to 1×10^9 CFU/ml.

EFFECT: intensified humoral response induced by influenza vaccination.

10 dwg, 1 tbl

Изобретение относится к применению *Lactobacillus casei* для потенцирования гуморального ответа, индуцированного вакцинацией от гриппа, у больных пожилого возраста, и таким образом повышения защиты от гриппа после вакцинации.

Вирус гриппа является главной причиной респираторных инфекций.

5 Зимние эпидемии гриппа затрагивают от 1 до 5% населения, с очень высокими процентами инфицирования у детей и с летальными осложнениями у пожилых людей. Ежегодная вакцинация против гриппа рекомендована органами здравоохранения (в соответствии с ВОЗ) для людей старше 65 лет, для лиц, живущих в ЕНРАД (приютах
10 для лиц пожилого возраста, нуждающихся в помощи), или для больных, ослабленных тяжелыми патологиями. Даже в случае, когда вакцинация не предотвращает болезнь, она позволяет уменьшить ее тяжесть, продолжительность, риск осложнений (вторичное заражение, госпитализация, смерть), связанных с гриппом.

15 Тем не менее, хотя противогриппозная вакцинация обеспечивает у большей части взрослых (70%-90%) уровень антител, считающийся защитным (доля антигеммагглютинаина больше или равна 40; Еженедельный эпидемиологический отчет ВОЗ, № 33, р. 283, 19 августа 2005), это не так у людей пожилого возраста, где этот уровень антител достигается всего у 30-40% лиц (COX et al., Scand. J. Immunol., 59, 1-15, 2004).
20 Этот субоптимальный ответ лиц пожилого возраста на противогриппозную вакцину вызван функциональными дефектами иммунной системы, связанными с возрастом и/или физиологическим состоянием человека (DENG et al., J. Immunol., 172, 3437-46, 2004; KANG et al., J. Immunol., 173, 673-81, 2004).

25 Одним способом улучшить иммунный ответ является введение веществ, укрепляющих иммунитет, которые играют роль адъюванта. Так, во Франции начинают выпускаться новые вакцины, содержащие адъюванты (как MF59, который представляет собой стабильные капельки размером <250 нм, состоящие из сквалена, метаболизируемого масла и двух поверхностно-активных веществ (полиоксиэтилен
30 сорбитан моноолеат и сорбитан триолеат) в эмульсии "масло в воде"), для усиления иммунной реакции лиц пожилого возраста (BALDO et al., Vaccine, 19, 3472-5, 2001). Кроме того, иммунные реакции могут регулироваться пищей. Было показано, что добавки цинка, селена, некоторых витаминов и олиго-элементов в течение 2-6 месяцев
35 могли бы позволить повысить иммунные реакции лиц пожилого возраста в домах престарелых в отношении вакцинации (ALLSUP et al., J. Am. Geriatr. Soc., 52, 20-4, 2004; BUNOUT et al., JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr., 28, 348-54, 2004; BUNOUT et al., JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr., 26, 372-6, 2002; CHANDRA, Lancet, 340, 1124-7, 1992; GIRODON et al., Arch. Intern. Med., 159, 748-54, 1999; LANGKAMP-HENKEN et al., J. Am. Geriatr. Soc.,
40 52, 3-12, 2004; PROVINCIALI et al., Age Ageing, 27, 715-22, 1998). Сообщалось, что некоторые пробиотики также могут изменять ответ на вакцины, как, например, вакцина от полиомиелита (DE VRESE et al., Eur. J. Nutr., 44, 406-13, 2005).

45 Ранее было обнаружено (заявка PCT WO 2001/089541), что прием *Lactobacillus casei* может усиливать клеточный иммунный ответ (посредством Т-лимфоцитов) на различные патогенные микроорганизмы, в том числе вирус гриппа. Напротив, возможные эффекты *Lactobacillus casei* на гуморальный иммунитет, который вовлечен в защиту, придаваемую вакцинацией от гриппа, оставались малоизвестными.

50 Авторы изобретения взялись за изучение влияния приема внутрь *Lactobacillus casei* на эволюцию уровня специфических сывороточных антител, стимулированных вакцинацией против гриппа у пожилых людей. Они установили повышение этого уровня антител, приводящее, в частности, к увеличению частоты сероконверсии и частоты пассивной иммунизации.

"Пассивная иммунизация" определяется как присутствие у индивида сывороточных антител, которые направлены к вирусу гриппа, в количестве, больше или равном порогу защиты. Этот порог защиты определяется как титр сывороточных антител к гемагглютиниону, измеренный при ингибировании гемагглютинации (ИНА), больше или равный 40. "Частота пассивной иммунизации" населения соответствует доле лиц, у которых наблюдалась пассивная иммунизация. Обычно принимается, что уровень антител, измеренный в отношении ИНА, который выше или равен 40, связан с защитой от штамма, содержащегося и обнаруженного в вакцине (COX N.J. et al., Lancet, 1999: 354:1277-82).

"Сероконверсию" определяют здесь как увеличение у индивида количества сывороточных антител, направленных к вирусу гриппа, после вакцинации против указанного вируса, причем уровень антител после вакцинации по меньшей мере в четыре раза выше уровня антител, измеренного до вакцинации. "Частота сероконверсии" в популяции соответствует доле лиц, у которых наблюдается сероконверсия.

Авторы изобретения установили, кроме того, что положительный эффект приема внутрь *Lactobacillus casei* на эволюцию уровня сывороточных антител, вызванное вакцинацией от гриппа, оказался особенно заметным у определенных категорий пожилых людей, а именно у тех, кто имеет самый низкий уровень зависимости, и у лиц женского пола.

Уровень зависимости был определен согласно классификационной сетке AGGIR (Autonomie Gérontologie Groupes Iso-Ressources (VETEL et al., Soins Gerontol., 23-7, 1998)). Группы 1, 2 и 3 сетки AGGIR объединяют лиц с сильной зависимостью, группы 4 и 5 объединяют лиц с низкой зависимостью, и группа 6 объединяет лиц без зависимости.

Таким образом, объектом настоящего изобретения является применение бактериального штамма вида *L. casei* для получения композиции, вводимой перорально, для усиления защиты от гриппа после вакцинации. Это позволяет, кроме того, повысить гуморальный иммунитет, приданный при вакцинации от гриппа. Это позволяет, в частности, достичь защитного уровня антител (пассивная иммунизация).

Согласно предпочтительному способу осуществления настоящего изобретения, указанная композиция предназначена для введения лицам в возрасте 65 лет или старше, привитым от гриппа. Предпочтительно, указанные лица имеют возраст по меньшей мере 70 лет.

Особенно предпочтительно, указанная композиция предназначена для введения пожилым людям, не страдающим зависимостью или имеющим лишь низкий уровень зависимости и/или относящимся к женскому полу.

В рамках осуществления настоящего изобретения, указанный штамм *L. casei* может использоваться самостоятельно или в комбинации с другими молочнокислыми бактериями вида *L. casei* или других видов. Предпочтительно, он может использоваться в комбинации с йогуртовыми ферментами, а именно *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*.

Предпочтительно, композиция, полученная в рамках применения по изобретению, содержит по меньшей мере 10^5 , предпочтительно по меньшей мере 10^6 , обычно от $1 \cdot 10^8$ до $1,5 \cdot 10^9$ клеток *L. casei* на мл.

Когда *L. casei* используется в сочетании с ферментами йогурта, указанная композиция содержит, кроме того, предпочтительно по меньшей мере 10^7 , предпочтительно от $2 \cdot 10^8$ до $1 \cdot 10^9$ клеток *S. thermophilus* на мл и по меньшей мере $5 \cdot 10^5$, предпочтительно от $4 \cdot 10^6$ до $2 \cdot 10^7$ клеток *L. bulgaricus* на мл.

Штаммом *L. casei*, особенно подходящим для применения в настоящем изобретении, является штамм, депонированный в CNCM (Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (Национальная коллекция культур микроорганизмов), 25 rue du Docteur Roux, Paris), 30 декабря 1994 под номером 1-1518.

Композиции, полученные согласно изобретению, могут вводиться в виде пищи или пищевых добавок. Это могут быть, например, молочные продукты, в частности ферментированные молочные продукты, содержащие по меньшей мере указанный штамм *L. casei*, возможно в комбинации, как указано выше, с другими кисломолочными бактериями, например с ферментами йогурта.

Для получения оптимального эффекта указанный штамм *L. casei* вводят предпочтительно в течение по меньшей мере одной недели, предпочтительно в течение по меньшей мере 2 недель, более предпочтительно в течение по меньшей мере 3 недель и особенно предпочтительно в течение по меньшей мере 4 недель до прививки от гриппа. Прием *L. casei* можно затем продолжать столько, сколько желательно, чтобы поддерживать усиление иммунитета, вызванного вакцинацией. Количество *L. casei*, вводимое ежедневно, должно предпочтительно составлять по меньшей мере 10^{10} , предпочтительно по меньшей мере $2 \cdot 10^{10}$ КОЕ *L. casei*. Это количество может вводиться за один или несколько ежедневных приемов.

Настоящее изобретение будет более понятным благодаря следующему дополнению описания, которое относится к неограничивающему примеру, иллюстрирующему свойства одного штамма *Lactobacillus casei* для усиления гуморального иммунитета, вызванного вакцинацией от гриппа.

Примеры

Было проведено исследование, чтобы оценить влияние употребления молочного ферментированного продукта (Actimel[®]), содержащего *L. casei* CNCM 1-1518, на уровень специфических сывороточных антител, вызванных вакцинацией от гриппа, через 3 недели после вакцинации (пик ответа соответствует 2-4 неделям после вакцинации) и 3 и 5 месяцев после вакцинации (для отслеживания эволюции уровня сывороточных антител) при прекращении употребления продукта.

Суть исследования

Это исследование было пилотным, рандомизированным многоцентровым исследованием, по двойному слепому методу, с контролем по плацебо. 86 человек было разделено на 2 равные группы по 43 человека, причем одна группа получала Actimel[®], а другая группа получала контрольный продукт (плацебо).

Протекание этого исследования схематически представлено на фиг. 1.

Полная длительность исследования составила 178 дней.

Исследование включало в себя посещение с целью отбора (V1), предназначенное для выбора пожилых пациентов. Это посещение имело место за месяц до посещения с целью включения (V2). Включение и рандомизация пациентов во время V2 (J0) проводилось 2 недели для всех лиц всех центров.

Потребление исследуемого продукта (Actimel[®] или контрольного продукта, в зависимости от рандомизации) началось для всех пациентов в нулевой день J0 (V2) и длилось 7 недель (4 недели до вакцинации и 3 недели после).

Все пациенты были вакцинированы против гриппа (одна серия вакцины Vaxigrip) путем внутримышечного введения в дельтовидную мышцу в день J28 (V3), то есть 4 недели после начала употребления исследуемого продукта.

Посещения врача проводились в дни J28 (V3), J49 (V4), J118 (V5) и J178 (V6).

Отбор пациентов

Пациенты, включенные в исследование, были пожилыми людьми, проживающими в приютах для лиц пожилого возраста, нуждающихся в помощи (ENPAD).

Критерии включения

- мужчина или женщина в возрасте по меньшей мере 70 лет;
- пациент, имеющий показатель по AGGIR, составляющий от 2 до 5 (включая границы);
- пациент, имеющий уровень антител, ингибирующих агглютинацию эритроцитов морских свинок штаммом, относящихся к варианту A/California/7/2004 (вакцинальный прототип) ниже 40 при анализе крови, произведенном при отборе (V1);
- пациент, имеющий индекс массы тела (ИМТ) от 16 до 27 кг/м² (включая границы);
- пациент, давший письменное согласие на свое участие в исследовании и находящийся в состоянии понимать предоставленную информацию.

Критерии невключения

- пациент, страдающий сильной и развивающейся патологией, для которого вероятная продолжительность жизни меньше 6 месяцев;
- пациент, страдающий неуравновешенным диабетом I или II типа;
- пациент, имеющий аллергию или гиперчувствительность к молочным белкам и/или яйцам;
- пациент, имеющий известную непереносимость лактозы;
- пациент, страдающий хронической или ятрогенной иммунодепрессией, в частности, получавший лечение иммунодепрессантами или оральную кортикотерапию более 2 недель в течение двух месяцев, предшествующих отбору (V1).

Рандомизация

Отнесение пациентов к группе "Продукт" или группе "Контроль" было определено случайной жеребьевкой, уравновешенной между двумя группами, которые были идентифицированы как "А" или "В".

Было определено два уровня стратификации в зависимости от состояния самостоятельности пациентов (отражающего также физиологическое состояние пациентов): лица, имеющие показатель по AGGIR (Autonomie Gérontologique Groupes Iso-Ressources), равный 2 или 3, образуют первый слой, а лица, имеющие показатель по AGGIR 4 или 5, образуют второй слой.

Исследуемые продукты

Продукт Actimel[®] является покупным продуктом.

Контрольным продуктом является продукт, имеющий такие же органолептические свойства, ту же кислотность, ту же энергетическую ценность и такую же текстуру, как продукт Actimel[®], но не содержащий молочнокислых ферментов. Оба продукта находились в анонимных бутылках объемом 100 мл, идентифицируемых по буквенному коду (А или В).

Характеристики этих двух продуктов сведены ниже в таблице I.

Продукт	Жиры г/100г	Углеводы г/100г	Белки г/100г	Энергия кДж/100г	Концентрация действующего вещества (L. casei)
Actimel [®]	1,5+/-0,5	14,5+/-0,5	2,5+/-0,5	80-85	> 10 ⁸ КОЕ/мл
Контроль	1,5+/-0,5	14,5+/-0,5	2,5+/-0,5	80-85	< 1 КОЕ/мл

Протекание исследования

После посещения с целью отбора, были оставлены лица, отвечающие всем критериям включения и не отвечающие ни одному из критериев невключения,

определенных выше.

Их попросили воздержаться от потребления ферментированных молочных продуктов (йогуртов, творога, сливочных сырков и йогуртов с соей) в течение 7 дней, предшествующих началу исследования (между J-7 и J0) и до посещения V4 (день J49).

5 Был проведен анализ крови, чтобы определить базальный уровень антитела к гриппу.

В день J0 проводилось посещение с целью включения (V2) и рандомизация.

10 Начиная с дня J0, пациенты ежедневно потребляли исследуемый продукт (А или В), предписанный рандомизацией, из расчета одна бутылка объемом 100 мл во время завтрака и одна бутылка в 100 мл во время ужина, в течение 49 следующих дней.

15 В день J28 (V3) пациенты были вакцинированы против гриппа путем внутримышечной инъекции в дельтовидную мышцу. Использованная вакцина (Vaxigrip) является вакциной с инактивированными разрушенными вирионами, каждая доза которой содержит 15 мкг гемагглютинаина каждого из следующих штаммов: 2 штамма типа А (1 штамм H1N1 и 1 штамм H3N2) и 1 штамм типа В. 15 мкг гемагглютинаина на дозу каждого описанного выше штамма. Эта вакцина не содержит адьюванта.

20 Штамм H1N1 является штаммом New Caledonia/20/99; штамм H3N2 является штаммом California/7/2004, и штамм В является штаммом Shanghai/361/2002 (согласно рекомендациям ВОЗ для вакцинации в северном полушарии в сезон 2005-2006).

25 В каждое из следующих посещений, осуществленных в дни J49 (V4), J118 (V5) и J178 (V6), проводился анализ крови, чтобы определить количество сывороточных антител, специфических к каждому штамму, присутствующему в вакцине, вызванных вакцинацией от гриппа. Проводился также клинический осмотр, и каждый раз отмечались патологии или получение лечения, случившиеся после предыдущего посещения.

30 Определение количества антител

35 Анализы крови (1 пробирка 7 мл) проводились из вены предплечья у всех пациентов во время посещений V1, V4 и V5. Пробы отбирались в сухие пробирки, затем центрифугировались для отделения сыворотки. Аликвоту каждой сыворотки вводили в криопробирки (500 мкл на пробирку) для хранения при температуре от -20°C до -80°C до момента анализа. Эти количественные анализы проводились в Национальном центре эталонов вируса гриппа (CNR) (Институт Пастера, Париж, Франция).

40 Использованным тестом был тест на ингибирование гемагглютинации (ИНА), проводимый согласно рекомендациям ВОЗ (WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance: WHO/CDS/CSR/NCS/2002-5). Этот тест основан на способности антител к гемагглютину, специфических для каждого штамма вирусов, которые содержатся в исследуемой сыворотке, связываться с гемагглютинином, экспрессируемым на поверхности вируса, и препятствовать таким образом 45 связыванию этих вирусов с эритроцитами. В отсутствие специфических антител наблюдается образование сетки между эритроцитами и вирусом (лунки для культуры однородно красные). Напротив, в присутствии специфических антител наблюдается осаждение эритроцитов на дно лунки.

50 Каждую сыворотку обрабатывали путем инкубирования с RDE (Receptor destroying enzyme - фермент, разрушающий рецептор), затем абсорбировали на эритроцитах петуха, чтобы устранить неспецифическую агглютинацию, вызванную сывороткой, а не вирусом гриппа. Каждую сыворотку разбавляли дважды вдвое, распределяли в

пластинки с культурой и инкубировали со стандартизованной суспензией вируса (4 гемагглютинирующие единицы на 50 мкл). Затем добавляли эритроциты петуха, чтобы выявить присутствие вирусного гемагглютинина, не нейтрализованного антителами.

Каждый тест подтверждался одновременным количественным анализом положительных и отрицательных контролей CNR для теста на ингибирование гемагглютинации.

Титры антител выражены обратным значением наибольшего разбавления, еще дающего ингибирование гемагглютинации.

Статистический анализ

Анализ данных проводился на следующих группах и подгруппах:

- группа "Intention To Treat" (ИТТ - намерение лечить), содержащая все лица, включенные в исследование, рандомизированные и получающие по меньшей мере один из исследуемых продуктов;

- подгруппы в соответствии со слоем AGGIR и в соответствии с полом.

Тесты проводились с порогом значимости в 5% с обеих сторон. Порог значимости, составляющий от 5 до 10%, рассматривался как указывающий на тенденцию.

План эксперимента был планом с параллельными группами, включающими 2 группы, "Продукт" в сравнении "Контроль".

Учитывая цели исследования, основным результатом этого исследования была группа "Продукт".

Исследовалось также влияние показателя по AGGIR, ИМС, возраста и базального уровня антител.

Что касается уровня антител, известно, что этот параметр распределен по логарифмически нормальному закону. Для осуществления параметрического анализа необходимо преобразовать уровень антител в логарифм; таким образом была установлена и обсуждена логарифмическая нормальность уровня антител.

Параметрический анализ является обычной гауссовой моделью анализа дисперсии и/или ковариации в зависимости от природы копеременных.

Одновременно проводится анализ непараметрической дисперсии и/или ковариации (тест Фридмана).

При анализе учитывались следующие копеременные: "показатель по AGGIR", ИМС, возраст и базальный уровень антител.

Сравнение данных между продуктами делалось по тесту "хи квадрат" или, в случае несоблюдения условий применения теста "хи квадрат", по точному тесту Фишера. Логистическая регрессионная модель также реализовывалась с учетом разных эффектов ("показатель по AGGIR", ИМС, возраст и базальный уровень антител).

Этот же анализ осуществлялся также для каждого класса переменных стратификации ("показатель по AGGIR").

Критерии оценки

Основной критерий влияния исследуемого продукта

Основным принятым критерием является уровень антител к гриппу при четвертом посещении (J49) для 3 штаммов вируса.

Основным выражением этого критерия является изменение уровня антител при четвертом посещении относительно базального значения.

Вторичные критерии эффекта от исследуемого продукта

Оставленными вторичными критериями для каждого из 3 штаммов вируса были:

- Сероконверсия (лица, имеющие повышение уровня антител по меньшей мере в 4 раза относительно базального уровня) при четвертом посещении (J49).

- Пассивная иммунизация (лица, имеющие уровень антител ≥ 40) при четвертом посещении (J49).

Результаты

На группе ITT

Уровень антител

Результаты проиллюстрированы на фиг.2. Эти результаты показывают, что употребление Astimel вызывает через 3 недели после вакцинации от каждого штамма гриппа уровень антител выше, чем выявляемый в случае употребления плацебо.

Сероконверсия

Результаты проиллюстрированы на фиг.3. Эти результаты показывают, что употребление Astimel вызывает через 3 недели после вакцинации более высокую частоту сероконверсии в отношении каждого штамма гриппа, чем наблюдаемая в случае употребления плацебо.

Пассивная иммунизация

Результаты проиллюстрированы на фиг.4. Эти результаты показывают, что употребление Astimel вызывает через 3 недели после вакцинации против каждого штамма гриппа повышение доли защищенных лиц, по сравнению с наблюдаемым в случае употребления плацебо. Этот эффект показывает статистическую тенденцию в случае штамма серологического типа H1N1.

На подгруппах

Подгруппа AGGIR 4-5

Уровень антител

Результаты проиллюстрированы на фиг.5. Эти результаты показывают, что употребление Astimel вызывает через 3 недели после вакцинации против каждого штамма гриппа уровень антител выше выявляемого в случае употребления плацебо.

Сероконверсия

Результаты проиллюстрированы на фиг.6. Эти результаты показывают, что употребление Astimel вызывает через 3 недели после вакцинации более высокую частоту сероконверсии в отношении каждого штамма гриппа, чем наблюдаемая в случае употребления плацебо. Этот эффект статистически значимый для штамма серологического типа H3N2.

Пассивная иммунизация

Результаты проиллюстрированы на фиг.7. Эти результаты показывают, что употребление Astimel вызывает через 3 недели после вакцинации от каждого штамма гриппа повышение процентной доли защищенных лиц, по сравнению с наблюдаемым в случае употребления плацебо. Этот эффект статистически значимый для штамма серологического типа H3N2.

Подгруппа женского пола

Уровень антител

Результаты проиллюстрированы на фиг.8. Эти результаты показывают, что употребление Astimel вызывает через 3 недели после вакцинации от каждого штамма гриппа уровень антител выше выявленного в случае употребления плацебо.

Сероконверсия

Результаты проиллюстрированы на фиг.9. Эти результаты показывают, что употребление Astimel вызывает через 3 недели после вакцинации более высокую частоту сероконверсии в отношении каждого штамма гриппа, чем наблюдаемая в случае употребления плацебо. Этот эффект статистически значимый в случае штамма серологического типа H1N1.

Пассивная иммунизация

Результаты проиллюстрированы на фиг.10. Эти результаты показывают, что употребление Actimel вызывает через 3 недели после вакцинации от каждого штамма гриппа повышение процентной доли защищенных лиц, по сравнению с наблюдаемым в случае употребления плацебо. Этот эффект более выражен в случае штамма группы А (статистическая тенденция для штамма H3N2), в частности, для штамма серологического типа H1N1 (статистически существенная разница).

Формула изобретения

1. Применение штамма вида *Lactobacillus casei* CNCM 1-1518 для получения композиции, вводимой перорально, для повышения гуморального иммунитета, придаваемого при вакцинации против гриппа.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что указанную композицию вводят в течение по меньшей мере 1 недели перед указанной вакцинацией против гриппа.

3. Применение по п.1, отличающееся тем, что указанную композицию вводят в течение по меньшей мере 4 недель перед указанной вакцинацией против гриппа.

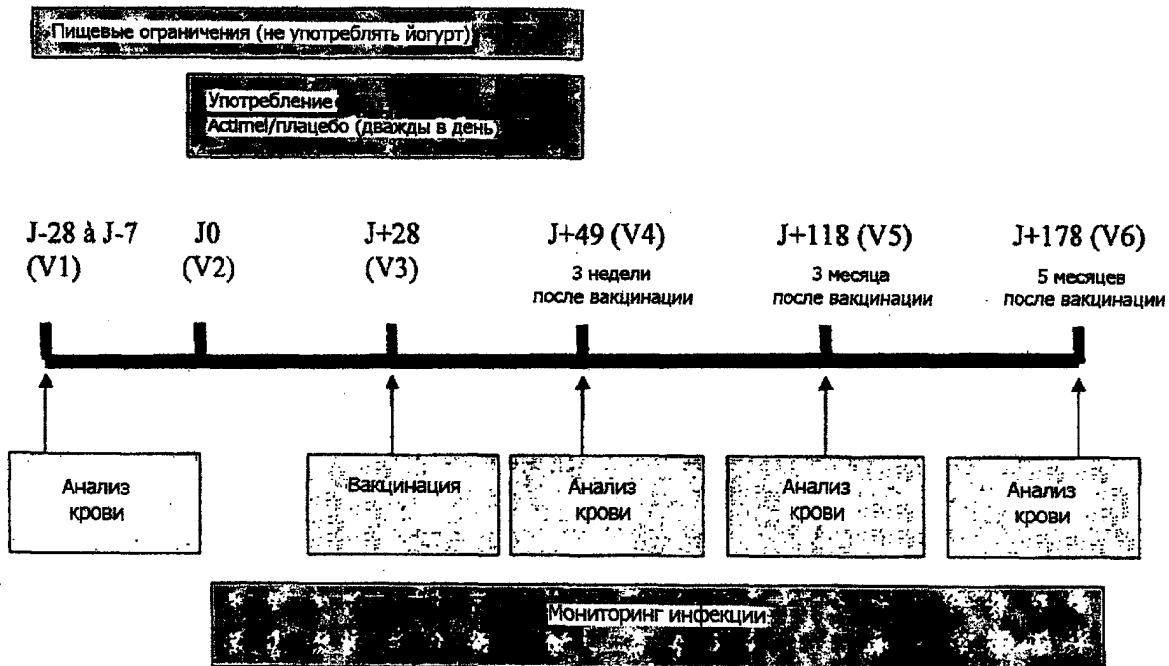
4. Применение по п.1, отличающееся тем, что указанная композиция предназначена для введения лицам в возрасте 65 лет и больше.

5. Применение по п.1, отличающееся тем, что указанная композиция находится в виде пищи или пищевой добавки.

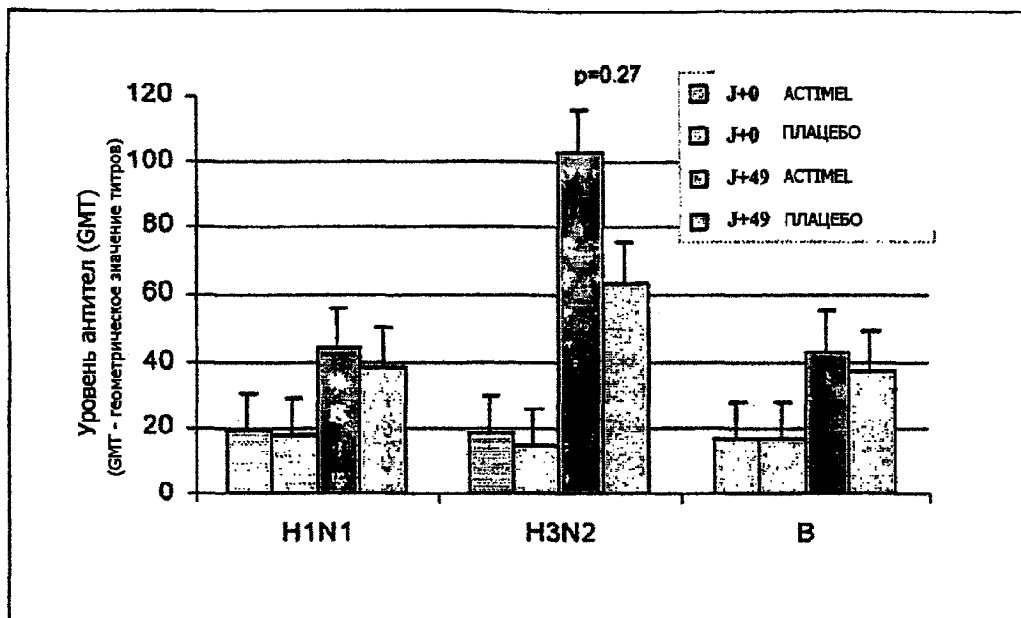
6. Применение по п.1, отличающееся тем, что указанная композиция находится в виде ферментированного молочного продукта.

7. Применение по п.1, отличающееся тем, что указанную композицию вводят ежедневно в количестве по меньшей мере 10^{10} КОЕ *L.casei* CNCM 1-1518.

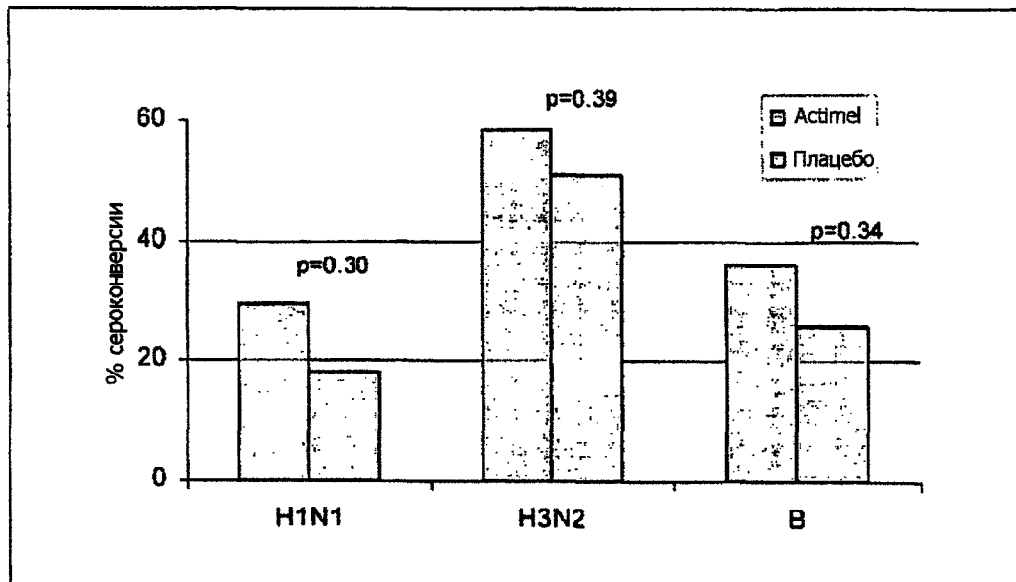
8. Применение по п.1, отличающееся тем, что указанная композиция содержит по меньшей мере 10^5 , предпочтительно по меньшей мере 10^6 , более предпочтительно от $1 \cdot 10^8$ до $1,5 \cdot 10^9$ клеток указанного штамма *L.casei* CNCM 1-1518 на мл.



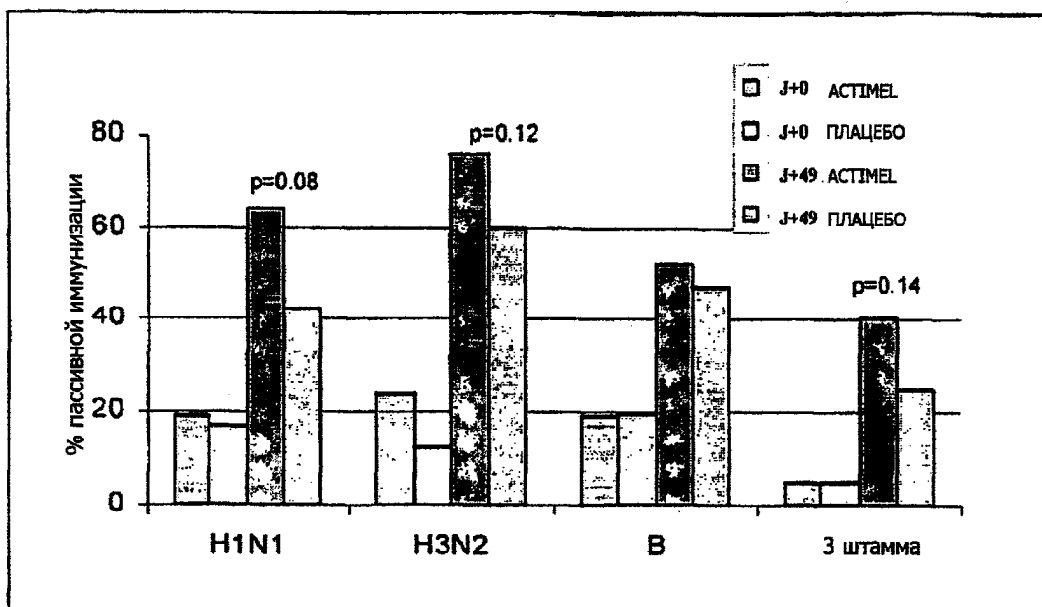
Фиг. 1



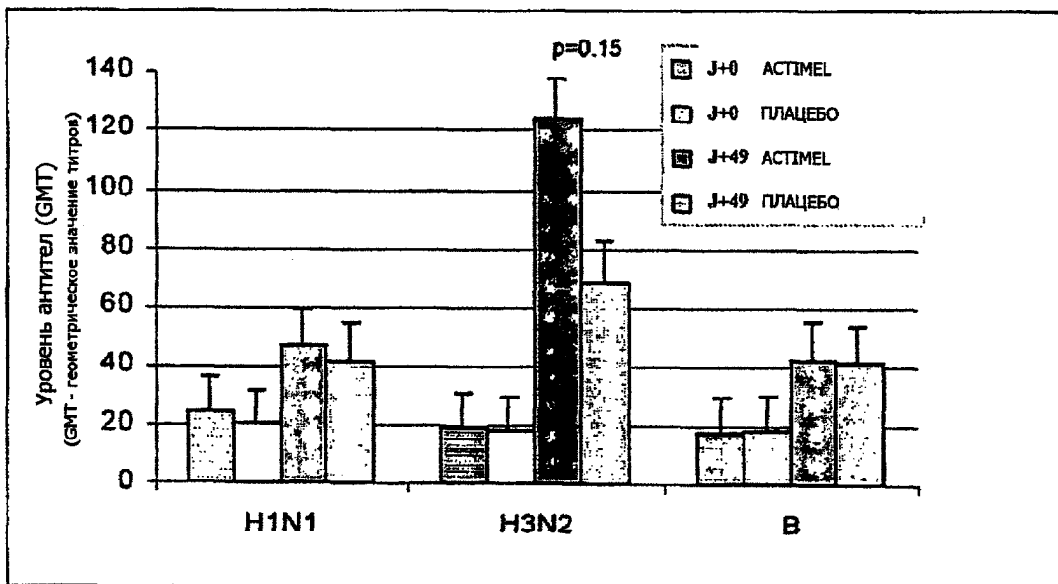
Фиг. 2



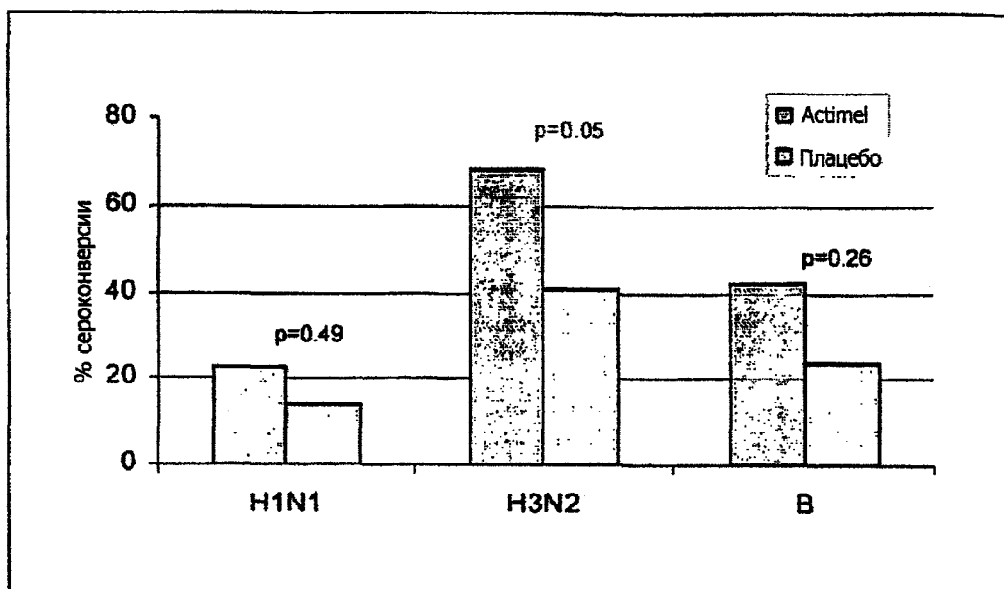
ФИГ. 3



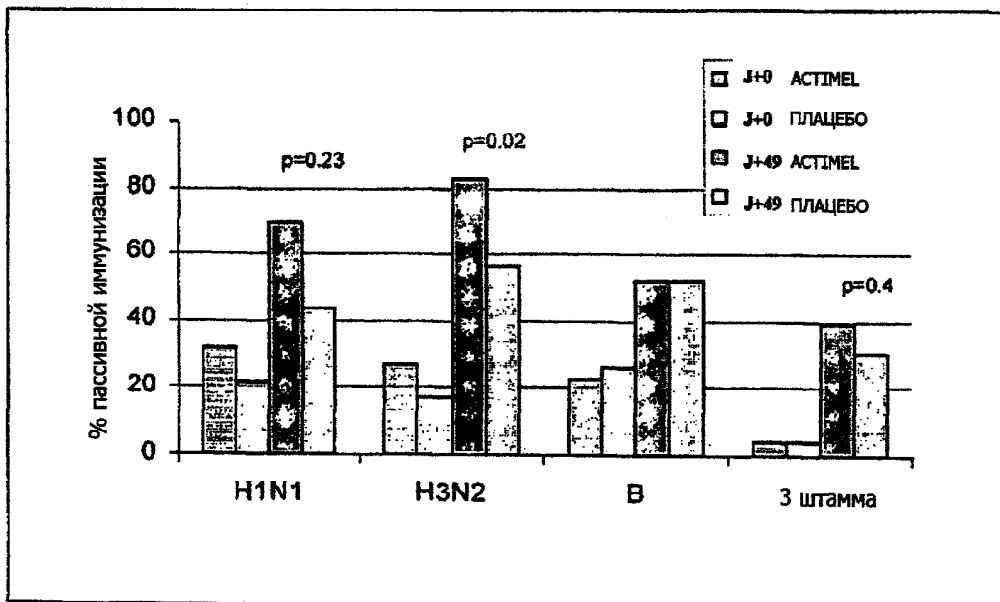
ФИГ. 4



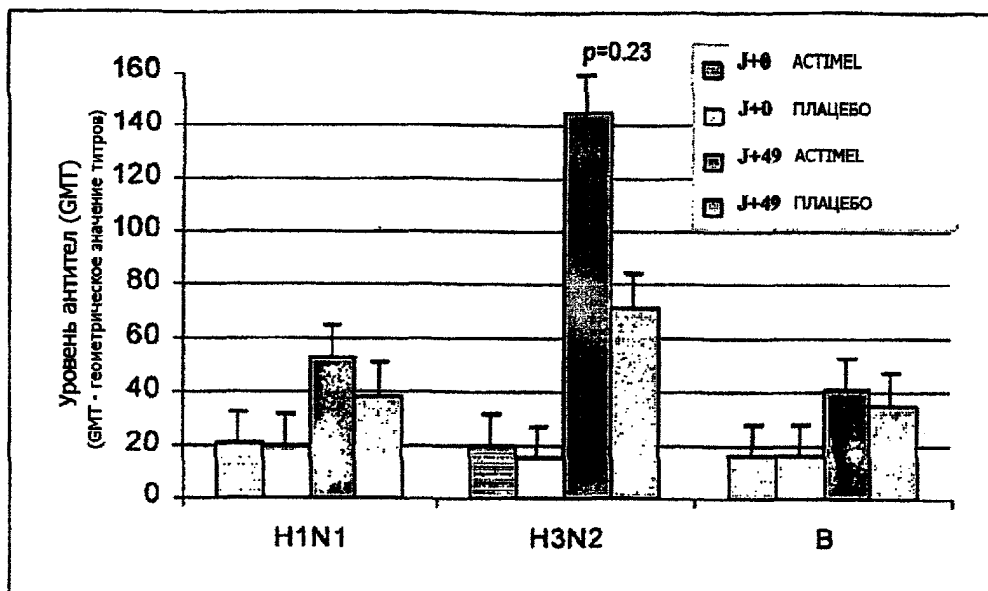
Фиг. 5



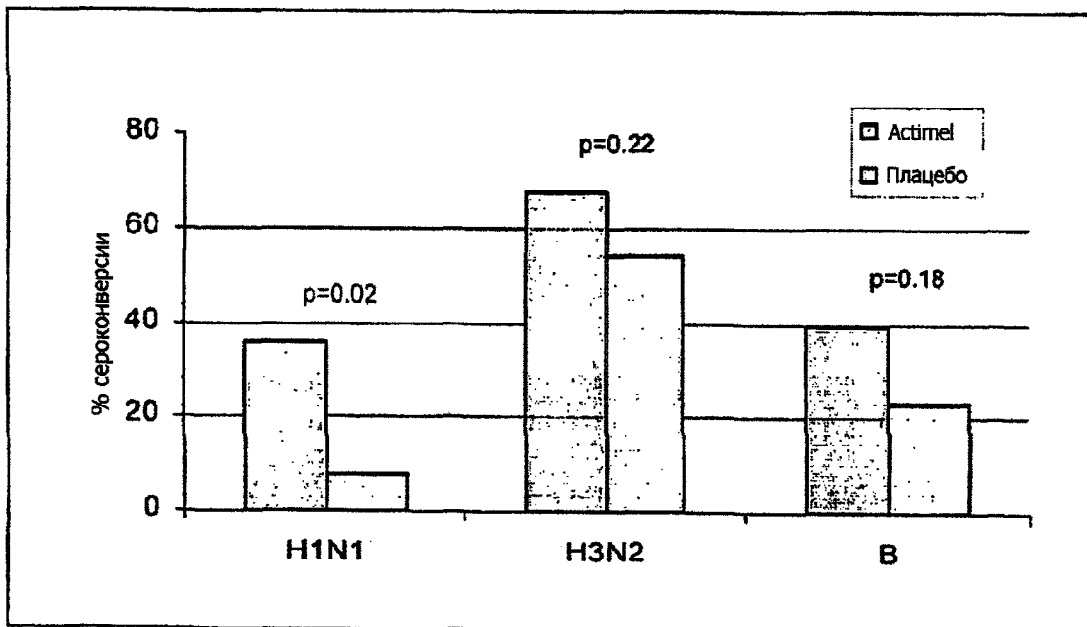
Фиг. 6



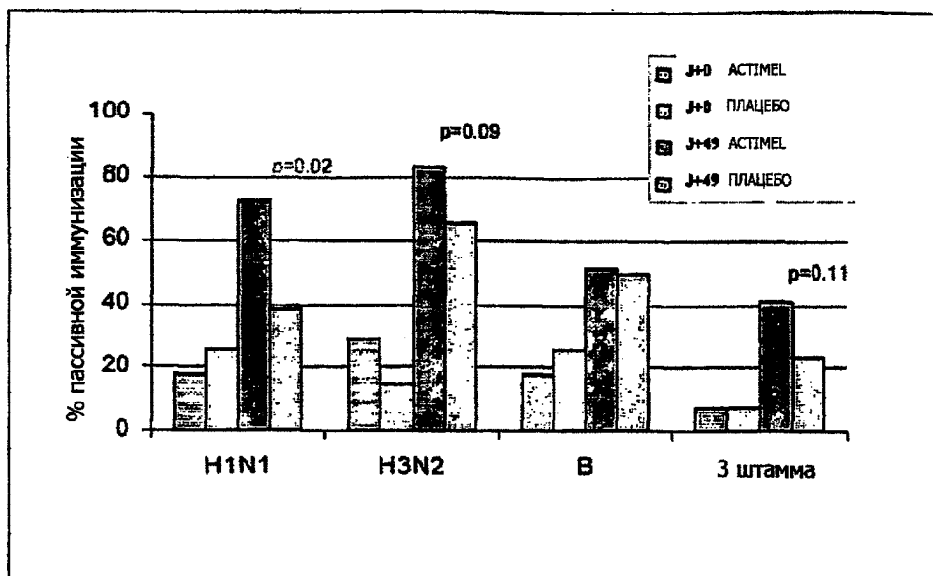
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10