

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

SƏBİRƏ MAHİR QIZI SƏFƏROVA

**TİMOZİN-ALFA1-IN ANTİBAKTERİAL VƏ
VİRUS ƏLEYHİNƏ TƏSİRLƏRİ VƏ ONLARIN
REALİZASIYA MEXANİZMLƏRİ**

2414.01 - mikrobiologiya
2420.01 - virusologiya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim olunmuş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2014

İş S.İmaməliyev adına Respublika Taun Əleyhinə Stansiyasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər:

tibb elmləri doktoru, professor,
Rusiya TEA-nın akademiki

M.Q.MƏMMƏDOV

Elmi məsləhətçi:

tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent

R.M.ABDULLAYEV

Rəsmi opponətlər:

tibb elmləri doktoru, professor,
əməkdar elm xadimi

F.Ə.SADIQOVA

tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent

H.M.ƏLİYEV

Aparıcı təşkilat: V.Axundov adına Milli Elmi-Tədqiqat Tibbi Profilaktika
İstitutunun mikrobiologiya və virusologiya şöbələri

Müdafiə “_20_”_06_ 2014-cü il saat “___” -da Azərbaycan Tibb
Universiteti nəzdindəki B/FD 03.014 Dissertasiya Şurasının iclasında
keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ 1022, Bakı ş., Bakıxanov küç., 23

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış
olmaq olar.

Avtoreferat «___»_____ 2014-cü ildə göndərilmişdir.

B/FD 03.014 Dissertasiya Şurasının elmi katibi,
tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent

E.F.VAHABOV

GİRİŞ

Keçən əsrin 90-cı illərindən başlayaraq molekulyar biotəbabətin inkişaf tempinin sürətlənməsi bioloji və gen mühəndisliyi texnologiyaları, həmçinin makromolekulların incə kimyəvi sintez üsulları ilə əldə edilən artan sayda yeni dərman preparatlarının kəşf edilməsinə və kliniki təcrübədə tətbiqinə gətirib çıxarmışdır [Агаева Э.М., 2010; Пальцев, 2004]. Belə preparatlardan biri hələ XX əsrin 70-ci illərində əldə edilmiş, immunotrop timik hormonlar qrupuna aid edilən və hazırda sənayedə timozin-alfa1-in (Tα1) tam struktur analoqunun əsasında istehsal olunan “zadaksin” (ZD) olmuşdur. 10 ildən artıqdır ki, ZD kliniki təbabətin ən azı üç sahəsində uğurla istifadə edilir [Кребс Р., 2003; Алиев Д.А. и др., 2007].

ZD keçən əsrin 80-ci illərinin sonlarından etibarən immunologiyada həm anadangəlmə, həm də qazanılmış immunitetin hüceyrə amillərinin funksional aktivliyini stimulyasiya etməyə qadir olan təbii immunomodulyator qismində öz tətbiqini tapmışdır [Кадьрова А.А., 2005; Andreonne P. et al, 2001]. Onkologiyada ZD melanomanın, qaraciyər və ağciyər xərçənginin müalicəsində, eləcə də onkoloji xəstələrin saxlayıcı terapiyasında istifadə olunur [Алиев Д.А. и др., 2007; 2008]. Kliniki virusologiyada XX əsrin 90-cı illərinin sonundan etibarən B viruslu hepatit (BH) və C viruslu hepatitin (CH) müalicəsində tətbiq edilir [Raci G., 2003; Дадашева А.Э., 2011].

ZD-nin virusologiya və onkologiyada tətbiq edilən çoxsaylı preparatlardan əsas üstünlüyü onunla müalicə zamanı praktiki olaraq hər hansı toksik yan təsirlərin təzahür olunmaması və pasiyentlər tərəfindən mükəmməl keçirilməsidir.

MÖVZUNUN AKTUALLIĞI. Yuxarıda sadalananlar ilkin olaraq immunotrop vasitə kimi identifikasiya edilən timozin-alfa1-in (Tα1) nəinki virus infeksiyalarının inkişafını dayandırmaq, həmçinin şiş hüceyrələrinin proliferasiyasını və orqanizmdə disseminasiyasını tormozlamaq xüsusiyyətinə malik olduğunu göstərir. Bu vəziyyət qanunauyğun olaraq preparatın belə geniş spektrli terapeutik effektivliyinin əsasında hansı mexanizmlərin dayandığı barədə sual doğurur. Tα1-in sadalanan terapeutik xüsusiyyətləri summasiya, daha doğrusu pleyotrop multikomponent bioloji aktivliyin Tα1-ə məxsus bir neçə komponentinin potensiyalaşması hesabına göstərdiyi barədə fikirlər vardır [Мамедов М.К. и др., 2011].

Lakin göstərilən şərh Tα1-in virus əleyhinə birbaşa aktivliyini və bu maddənin bir sıra digər aktivliklərini hissəvi izah edərək, onun bioloji

aktivliklərinin realizasiyasında hansı mexanizmlərin dayandığını sona qədər aydınlaşdırmır. Digər tərəfdən, orqanizmin virus və bakterial infeksiyalardan müdafiəsinin molekulyar mexanizmləri zəncirinin ümumi cəhətlərini nəzərə alaraq, güman etmək olar ki, zadaksin, nəinki B və C viruslu hepatitlər, həmçinin virus, bakterial və göbələk mənşəli digər infeksiyon xəstəliklərin müalicəsində faydalı ola bilər. Belə imkanın mövcudluğu böyük kliniki əhəmiyyət kəsb edir, çünki hazırda yoluxucu xəstəliklərin yüksək effektivliklə müalicə problemi ən azı iki əsas səbəbə görə hələ də aktuallığını qoruyub saxlayır.

Birincisi, bir sıra virus əleyhinə preparatların mövcudluğuna baxmayaraq bu preparatların kifayət qədər effektiv olmaması, eləcə də onların kliniki istifadəsini məhdudlaşdıran toksik yan təsirlərinin olması əksər virus xəstəliklərinin etiotrop müalicə imkanlarını azaldır [Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., 2007; Coen et al., 2007].

İkincisi, antibiotiklər və digər antibakterial vasitələrin arsenalının kifayət qədər geniş olmasına və daima yeni dərman preparatları ilə zənginləşməsinə baxmayaraq, ilk növbədə immunkompromizə olunmuş pasiyentlərdə onların istifadəsi çox vaxt bakterial infeksiyaların müalicəsinin lazımi effektivliyini təmin etmir [Барлетт Дж., 2007].

Bir tərəfdən Tα1-in antivirus aktivliyinin geniş spektri, digər tərəfdən isə bəzi bakterial infeksiyalarda antibiotiklərin antibakterial aktivliyini yüksəltmək qabiliyyətinin mövcudluğu barədə təcrübələrdə təsdiq olunmuş məlumatlar virus xəstəliklərinin müalicə imkanlarının genişləndirilməsi və antibakterial terapiyanın effektivliyinin yüksəldilməsində dolayı yolla da olsa Tα1-in tətbiqinin reallığını göstərir [Мамедов М.К., Кадырова А.А., 2004].

Qeyd edilənlər diqqətimizi çəkərək, Tα1-in bakteriyaların çoxalmasına və virusların reproduksiyasına təsirinə təyininə, eləcə də onun geniş yayılmış virus və bakterial mənşəli xəstəliklərin müalicəsində istifadə imkanlarını müəyyənləşdirməyə yönəlmiş tədqiqatlar aparmağa zərurət yaratdı.

TƏDQIQATIN MƏQSƏDİ. Tα1-in geniş yayılmış bakteriyaların çoxalmasını və virusların reproduksiyasını həm *in vitro*, həm də *in vivo* tormozlamaq qabiliyyətinin; eləcə də sağlam, o cümlədən B və C viruslu hepatit xəstələrinə yeridilməsi zamanı preparatın bu xüsusiyyətlərinin əsas realizasiya mexanizmlərinin müəyyən edilməsi və kəmiyyətə dəyərləndirilməsi, həmçinin geniş yayılmış virus və bakterial mənşəli xəstəliklərin müalicə proqramlarına Tα1-in əlavə edilməsinin məqsədəuyğunluğunun qiymətləndirilməsidir.

TƏDQIQATIN VƏZİFƏLƏRİ.

1. Uyğun antibiotiklə həm izolə olunmuş, həm də müştərək istifadəsi zamanı müvafiq qidalı mühitlərdə qram-müsbət (stafilokokk) və qram-mənfi (göy-yaşıl irin çöpləri) bakteriyaların inkişafına, eləcə də heyvanlarda bu bakteriyalarla törədilmiş eksperimental infeksiyaların gedişinə və nəticəsinə Tα1-in təsir xüsusiyyətlərinin dəyərləndirilməsi.

2. *in vitro* hüceyrə sistemlərində DNT tərkibli sadə herpes virusun reproduksiyasına, eləcə də siçanlarda bu virusla törədilmiş eksperimental infeksiyaların gedişinə və nəticəsinə Tα1-in təsir xüsusiyyətlərinin dəyərləndirilməsi.

3. Həm intakt, həm də virus və bakterial infeksiyalarla yoluxdurulmuş siçanlarda, eləcə də sağlam, həmçinin virus infeksiyalı insanlarda anadangəlmə immunitetin əsas göstəricilərinə Tα1-in təsir xüsusiyyətlərinin dəyərləndirilməsi.

4. Bakterial və virus infeksiyalarının etiotrop müalicə proqramlarının komponenti qismində Tα1 əsasında dərman preparatının istifadəsinin mümkün perspektivlərinin dəyərləndirilməsi.

NƏTİCƏLƏRİN ELMİ YENİLİYİ.

İlk dəfə olaraq bakterioloji, virusoloji və immunoloji metodların köməyi ilə heyvanların və insanın nəinki virus, həmçinin bakterial xəstəliklərində Tα1-in terapevtik təsir xüsusiyyətlərini müəyyənləşdirən əsas tip bioloji aktivliyinin kompleks tədqiqatı həyata keçirilmişdir.

Yenilik olaraq qidalı mühitlərdə bakteriyaların çoxalmasına qarşı Tα1-in tormozlayıcı təsirinin olmaması və antibiotiklərin bakterioloji üsullarla aşkarlana bilən birbaşa antibakterial təsirinə *in vitro* təsir etmədiyi barədə sübutlar əldə edilmişdir.

in vitro kultivasiya olunan hüceyrə sistemləri və sadə herpes virusla yoluxdurulmuş laborator siçanlar üzərində aparılan müşahidələrin gedişində bu sistemlərə Tα1-in əlavə edilməsi nəticəsində virusların reproduksiya prosesinin tormozlanması, onun alfa-interferonla müştərək istifadəsi zamanı isə virusun reproduksiyasının, eləcə də eksperimental infeksiyanın inkişafının ləngidiyi müəyyən edilmişdir.

Tα1-in yeridilməsi nəticəsində immunositlərdə adenozindezaminaza fermentinin aktivliyinin və təbii killer hüceyrələrinin sitotoksik aktivliyinin yüksəlməsi ilə gedən immunoloji reaktivliyin hüceyrə amillərinin antigendən asılı və xüsusən də antigendən asılı olmayan zəncirlərinin aktivliyinin nəzərəçarpan stimulyasiyası müəyyən edilmişdir.

Nəhayət, müalicəsində Tα1 istifadə edilmiş xəstələr üzərində aparılmış kliniki tədqiqatların nəticələrinin təhlili, onun əsasında

hazırlanmış preparatın kliniki təcrübədə əhəmiyyətli yer tuta biləcəyi qənaətinə gətirmişdir.

TƏDQIQATIN PRAKTİKİ DƏYƏRİ.

Hazırkı tədqiqatın nəticələri virus infeksiyalarının və bəzi bakterial infeksiyaların müalicə təcrübəsində adyuvant qismində Tα1-in istifadəsinin sonrakı optimizasiyası üçün faydalı ola bilər.

Antibiotiklərin antibakterial aktivliyini potensiya etmək xüsusiyyəti Tα1-i ilk növbədə bakterial infeksiyaların generalizasiyası təhlükəsi olan immunkompromizə olunmuş pasiyentlərin (məs., onkoloji xəstələr), eləcə də yumşaq toxumaların müalicəyə çətinliklə tabe olan residivləşən bakterial infeksiyaları aşkarlanan xəstələrin (məs., piodermiyalar zamanı) etiotrop müalicə proqramlarına əlavə olunması üçün tövsiyəsinə imkan verir.

Tα1-də birbaşa virus əleyhinə aktivliyin mövcudluğu, eləcə də alfa-interferon və asiklovirin analoji aktivliyini potensiya etmək xüsusiyyətləri əsas verir ki, o, nəinki xroniki hepatitli xəstələrin, həmçinin herpetik infeksiyalı xəstələrin etiotrop müalicə proqramlarına əlavə olunmaq üçün tövsiyə edilsin.

Diqqəti çəkən məsələlərdən biri də Tα1-in adyuvant qismində istifadə imkanlarıdır. Çünki o, bu məqsədlə istifadə edilən digər preparatlardan toksik yan təsirlərinin yoxluğunun üstünlüyü ilə fərqlənir.

MÜDAFİƏYƏ ÇIXARILAN ƏSAS MÜDDƏALAR:

1. Qidalı mühitlərdə çoxalan bakteriyalara qarşı birbaşa antibakterial aktivliyə malik olmayan Tα1-in digər antibiotiklərlə müştərək istifadəsi stafilyokokk və göy-yaşıl irin çöpləri ilə törədilmiş eksperimental infeksiyaların etiotrop müalicəsinin effektivliyini kifayət qədər yüksəldir.

2. Sadə herpes virusla inokulyasiya olunmuş hüceyrə sistemləri və sonuncularla yoluxdurulmuş laborator siçanlar üzərində aparılan müşahidələr zamanı Tα1-in bu virusların hüceyrələrdə *in vitro* reproduksiyasını və onlar tərəfindən törədilmiş infeksiyaların inkişafını tormozlamaq xüsusiyyəti haqqında nəticələr əldə edilmişdir.

3. Tα1-in yeridilməsi immunoloji reaktivliyin antigendən asılı və xüsusilə də antigendən asılı olmayan zəncirlərinin hüceyrə amillərinin aktivliyinin nəzərəçarpan stimulyasiyasına gətirib çıxarmışdır.

4. Piodermiyalı, urogenital xlamidiozlu, residivləşən genital herpesli, eləcə də xroniki B və C viruslu hepatit xəstələrinin etiotrop müalicə proqramlarına Tα1-in daxil edilməsi bu xəstələrin müalicə nəticələrinin kifayət qədər yaxşılaşmasına səbəb olmuşdur.

NƏTİCƏLƏRİN DƏRC EDİLMƏSİ VƏ TƏCRÜBƏDƏ TƏTBİQİ. Tədqiqatlardan alınan əsas nəticələr elmi jurnallarda dərc

edilmiş 27 məqalədə (Qazaxıstanda - 2, Gürcüstanda - 2 və Ukraynada - 1), o cümlədən 5 konfrans və konqres materialları tezislərində əks etdirilmişdir.

İŞİN APROBASİYASI. Tədqiqatın nəticələri professor E.İ.İbrahimovun 80 illiyinə həsr edilmiş konfransda (Bakı, 2010), vərəm və ağciyər xəstəlikləri üzrə 5-ci beynəlxalq elmi-praktiki konfransda (Bakı, 2011) və epidemioloqların 10-cu Ümumrusiya qurultayında (Moskva, 2012) çıxışların tezisləri formasında təqdim olunmuşdur.

Dissertasiya 14 may, 2013-cü il tarixində S.İmaməliyev adına Respublika Taun Əleyhinə Stansiyanın Elmi Şurasında və 24 aprel, 2014-cü il tarixində ATU-nun Elmi Seminar keçirən şurasında müzakirə edilmişdir.

İŞİN HƏCMİ VƏ QURULUŞU. Dissertasiya 140 səhifədən ibarətdir və ədəbiyyat icmalı, şəxsi tədqiqatların 5 fəslə, alman nəticələrin müzakirəsi, nəticələr, praktiki tövsiyələr və 160 mənbəni əhatə edən ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. İş 25 cədvəllə və 1 şəkillə əyaniləşdirilmişdir.

ŞƏXSİ TƏDQIQATLAR

MATERIAL VƏ METODLAR. Tə1 qismində Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin rəsmi qeydiyyatından keçirilmiş “zadaksin” dərman preparatı (SciClone, ABŞ) istifadə edilmişdir.

Tə1-in müxtəlif bioloji xüsusiyyətlərinin tədqiqinin gedişində bakterioloji, virusoloji və immunoloji metodlar istifadə olunmuş, eləcə də SHK poliklonal sırasından olan siçanlar üzərində təcrübələr həyata keçirilmişdir.

Bakterioloji tədqiqatlar zamanı süni qidalı mühitlərdə qızılı stafilocokkun (*Staphylococcus aureus*) və göy-yaşıl irin çöplərinin (*Pseudomonas aeruginosa*) çoxalmasına Tə1-in təsiri qiymətləndirilmişdir. Həmin bakteriyalarla yoluxdurulmuş siçanlarda, həmçinin antibiotiklərlə kombinasiyada (stafilocokk infeksiyası zamanı – seftriaksonla, göy-yaşıl irin çöpləri zamanı – seftazidimlə) istifadəsi zamanı bu infeksiyaların inkişafına və nəticəsinə Tə1-in terapevtik təsiri dəyərləndirilmişdir.

Virusoloji tədqiqatlarda *in vitro* hüceyrə sistemlərində (insanın diploid fibroblastlarının köçürülən sırasının M19 ştammi) kultivasiya olunan sadə herpes virusun (SHV) reproduksiyasına Tə1-in təsir xarakteri öyrənilmişdir. Bu sistem məlum üsulla saxlanılmışdır [Голубев Д.Б., 1986]. Virusun titri, həmin virusun intraserebral yeridildiyi yenidoğulmuş siçanların beyin toxuması suspenziyalarının seriyalı durulaşmaları ilə

yoluxdurulmuş müxtəlif qruplardan olan siçanların ölüm faizinə görə hesablanmışdır. SHV-nin mövcudluğu növspesifik praymerlərlə yerinə yetirilən müsbət PZR nəticələri ilə təsdiq olunmuşdur.

SHV-infeksiyası zamanı Tα1-in terapevtik təsir xüsusiyyətini dəyərləndirmək üçün bu infeksiyanın 12 q-a qədər çəkisi olan siçanlar üzərində məşhur **eksperimental modelindən** istifadə olunmuşdur [Мамедов М.К. и др., 2012]. Alınan müalicəvi effekt nəzarət qrupundakı müalicə aparılmamış siçanlarla müqayisədə bu qrupdan olan siçanların ölüm faizinin azalmasına və siçanların orta yaşama müddətinin artmasına görə dəyərləndirilmişdir. Tα1-in virus əleyhinə aktivliyi parenteral yeridilmiş asiklovirin analoji aktivliyi ilə müqayisə edilmişdir.

İntakt, həmçinin bakteriya və SHV ilə yoluxdurulmuş siçanlarda anadangəlmə immunitetin (AİM) vəziyyətinin qiymətləndirilməsi üçün **immunoloji tədqiqatlar** aparılmışdır. Siçanlar üzərində aparılan təcrübələrdə tədqiqat materialı kimi heyvanların qanı və dalaq hüceyrələrinin suspenziyası istifadə edilmişdir. Bu məqsədlə, profilaktik müşahidələrdə və kliniki-eksperimental tədqiqatlarda AİM-in dəyərləndirilməsi üçün tövsiyyə edilmiş immunoloji metodlar kompleksi tətbiq olunmuşdur [Мамедов М.К. и др., 2005]. Həmin kompleks özündə 4 metodu: 1) qanda NGT-testin köməyi ilə identifikasiya olunmuş funksional aktiv neyrofillərin faizlə miqdarının təyini; sonuncular “NGT-pozitiv neytrofillər” kimi (NGT+N) qeyd olunmuşdur; 2) qan yaxmalarında “qranulsaxlayan böyük” limfositlər kimi identifikasiya olunan təbii killer hüceyrələrinin (TKH) faizlə miqdarının təyini; 3) allojen hüceyrələrə nisbətdə SA indeksi (SAİ) kimi verilmiş TKH-nin sitotoksik aktivliyinin (SA) təyini və 4) fotometrik metodun tətbiqi ilə splenosit lizatlarında adenozevizaminidazanın (ADA) xüsusi aktivliyinin təyini [Гудратов Н.О. и др., 2004] birləşdirmişdir.

AİM vəziyyətinin *in vivo* təyini üçün məlum metodla həyata keçirilən “infeksion-inokulyasion test” istifadə edilmişdir [Кадырова А.А., 2005]. Alınan nəticələr əsasında Rid-Menç üsulunun köməyi ilə stafilocokk üçün infeksiya əleyhinə rezistentliyin effektivliyini əks etdirən IgLD50% hesablanmışdır.

İşin gedişində bizim şəxsi iştirakımızla ümumiləşdirilən və analiz olunan iki bakterial və üç virus infeksiyasının müalicə proqramlarında ZD-nin kliniki tətbiqinin nəticələrini əks etdirən kliniki materiallar istifadə edilmişdir. Zadaksin xüsusi olaraq: 1) 18 xroniki piodermiyalı; 2) 22 urogenital xlamidiozlu; 3) 35 genital herpesli; 4) 83 xroniki B viruslu

hepatit və 5) 134 xroniki C viruslu hepatit xəstələrinin müalicəsində istifadə olunmuşdur.

Piodermiyalar, xlamidioz və genital herpes zamanı kombinə olunmuş terapiyanın effektivliyinin dəyərləndirməsi: 1) kliniki təzahürlərin tez aradan qalxması; 2) örtük toxumalarının yerli zədələnməsinin bərpa tezliyi və 3) müalicə bitdikdən sonra remissiyaların davam etmə müddəti kimi meyarlara əsasən aparılmışdır.

Xroniki BH və CH zamanı müalicənin effektivlik meyarları kimi: 1) müalicədən sonrakı 12 ay ərzində “davamlı biokimyəvi cavabın” (DBC) və 2) müalicədən sonrakı 6 ay ərzində “davamlı virusoloji cavabın” (DVC) qeydiyyat tezlikləri götürülmüşdür.

Əldə edilən **nəticələrin riyazi işlənməsi** STATISTICA6 kompüter proqramının köməyi ilə həyata keçirilmişdir.

TƏDQIQATLARIN NƏTİCƏLƏRİ **BAKTERİYALARIN ÇOXALMASINA VƏ İNFEKSİYANIN** **İNKİŞAFINA TİMOZİN-ALFA1-in TƏSİRİ**

Bakterioloji tədqiqatların gedişində müəyyən edilmişdir ki, Tα1-in həm *St.aureus*, həm də *Ps.aeruginosa* bulyon kulturalarında mövcudluğu bu bakteriyaların süni qidalı mühitlərdə çoxalmasına, qidalı mühitlərdə müvafiq antibiotiklərin həmin prosesə təsirinə analogi olaraq aşkar ləngidici təsir göstərməmişdir. Buradan görünür ki, Tα1-in ədəbiyyatlarda qeyd olunan təcrübə heyvanlarında bakterial infeksiyaların inkişafını tormozlamaq xüsusiyyəti çox güman ki, onun immunotrop, xüsusən də bu heyvanların orqanizminin infeksiya əleyhinə rezistentliyinin immunoloji şərtlənmiş mexanizmlərini stimulyasiya etmək qabiliyyəti ilə əlaqədardır.

Bu vəziyyətin təsdiqi üçün həmin bakteriyalarla yoluxdurulmuş və monoterapiya rejimində, eləcə də müvafiq antibiotiklərlə kombinasiyada Tα1 yeridilmiş siçanlar üzərində müşahidələr aparıldıq. Qeyd olunan müşahidələrin nəticələri 1-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəldən görüldüyü kimi kokk infeksiyalı siçanlara yalnız Tα1-in yeridilməsi onların ölüm faizini 2 dəfədən çox azaltmış və monoterapiya rejimində yeridilən antibiotikin analogi effekti ilə müqayisədə daha az təzahür olunmuşdur. Eyni zamanda, siçanlara antibiotik və Tα1-in müştərək yeridilməsi qeyd olunan infeksiyalı heyvanların ölümünün qarşısını almışdır.

Göy-yaşıl irin çöpləri infeksiyasında siçanlara yalnız Tα1-in yeridilməsi onların ölüm faizini azaltmamış, lakin OYM-ni nəzərəcərpacaq dərəcədə artırmışdır. Siçanlara yalnız antibiotikin yeridilməsi onların ölüm

faizinin azalmasına və OYM-nin üç dəfə artmasına gətirib çıxarmışdır. Siçanlara antibiotikin Tα1-lə kombinasiyada yeridilməsi isə onların ölüm faizinin ikiqat azalması və OYM-nin demək olar ki, dörd dəfə yüksəlməsi hesabına müalicənin effektivliyinin artmasına səbəb olmuşdur.

Cədvəl 1.

Staph.aureus və Pseud.aeruginosa ilə yoluxdurulmuş, müxtəlif proqramlarla müalicə aparılmış və aparılmamış siçanların ölüm faizi və orta yaşama müddəti

Tərədilmiş infeksiya:	Siçan qrupları (n=12)	Müalicə proqramı	Siçanların ölüm faizi (%)*	Siçanların OYM (gün)	Siçanların OYMA (%)
Staph. aureus	1-ci	-	41,7%	6,8	-
	2-ci	Tα1	16,7%	8,1	+ 19,1
	3-cü	SA	8,3%	8,5	+ 25,0
	4-cü	SA + Tα1	0	9,0	+ 32,4
Pseud. aeruginosa	1-ci	-	100%	2,2	-
	2-ci	Tα1	100%	3,0	+ 36,4
	3-cü	SM	33,3%	7,1	+ 222,7
	4-cü	SA + Tα1	16,7%	8,3	+ 277,3

İxtisarlər: Tα1 - timozin-alfa1; OYM – orta yaşama müddəti; OYMA – OYM-nin artması; SA - seftriakson; SM - seftazidim

* qeydiyyat yoluxdurulma anından başlayaraq aparılmışdır

VİRUSUN REPRODUKSİYASINA VƏ İNFEKSİYANIN İNKİŞAFINA TİMOZİN-ALFA1-in TƏSİRİ

Tərəfimizdən aparılmış virusoloji tədqiqatın nəticələrinə görə, SHV ilə inokulyasiya olunmuş, *in vitro* kultivasiya olunan sistemə Tα1-in yeridilməsi, virusun reproduksiyaının hüceyrələrin “destruksiya fokuslarının” sayının azalması ilə təsdiqlənən tormozlanmasına gətirib çıxarmışdır. Bu zaman Tα1-in hüceyrə sistemində SHV-un reproduksiyaını tormozlamaq xüsusiyyəti “reaferon” dərman preparatı formasında istifadə olunan α-İFN-nun analoji xüsusiyyəti ilə müqayisə edilən olmuşdur. Göstərilən fakt belə nəticəyə gətirmişdir ki, Tα1 birbaşa virus əleyhinə aktivliyə malikdir.

Tα1-in nəzərəcarpan virus əleyhinə aktivliyi haqqında məlumatların elmi-praktiki dəyərə malik ola biləcəyini düşünərək, onun digər virus əleyhinə preparatlarla kombinasiyada istifadəsi ilə daha bir müşahidə apardıq.

Siçanlarda SHV-infeksiyasının gedişinə Tα1-in təsiri onun monoterapiya rejimində və asiklovirlə (ASİ) müştərək yeridilməsi zamanı tədqiq edilmişdir. Siçanlara müxtəlif dozalarda SHV yeridilmiş və 3 mkq/ml konsentrasiyada Tα1 və 250 mkq/ml konsentrasiyada ASİ istifadə olunmaqla 5 müxtəlif proqramla müalicə aparılmışdır.

Nəzarət qrupundan olan siçanlarda ölüm faizi SHV-un dozasından asılı olmuşdur. Tα1 yeridilmiş siçan qruplarında ölüm faizinin azalması qeyd olunmuş, həmçinin bu göstəricilər nəzarət qrupu siçanlarında müşahidə edilən göstəricilərdən statistik dürüst olaraq fərqlənmişdir. Bu qruplardan olan siçanlarda OYM-nin artması, Tα1-in yeridilməsinin infeksiyanın inkişafını nəzərəcərpacaq dərəcədə tormozladığını, xüsusən də onun bir dəfə yeridilməsinə nisbətən 3 dəfə yeridilməsi zamanı əldə edilən effektin daha güclü olduğunu göstərmişdir.

ASİ yeridilmiş siçan qruplarında da ölüm faizinin azalması qeyd olunmuş, bu da ASİ-in terapeutik effektivliyini əks etdirmişdir. Lakin, onların letallıq göstəriciləri, eləcə də bu göstəricilərlə nəzarət qrupunun siçanlarında qeyd edilən analogi göstəricilər arasında statistik dürüst fərq müşahidə olunmamışdır. ASİ-in hər iki rejimdə yeridilməsi zamanı siçanların OYM göstəricilərinə zəif təsir qeyd olunmuşdur.

Nəhayət, Tα1 və ASİ-lə kombinə olunmuş müalicə almış siçan qruplarında ölüm faizi nəzarət qrupu siçanlarında qeyd edilən analogi göstəricilərdən 4 dəfə az olmuşdur (bu müalicə SHV-un minimal dozaları ilə yoluxdurulmuş siçanların ölümünün qarşısını təməmilə almışdır), həmin qrupdan olan siçanların OYM göstəriciləri isə nəzarət qrupu siçanları ilə müqayisədə 3 gündən çox artmışdır.

Beləliklə, müəyyən edilmişdir ki, Tα1-in yeridilməsi təzahürünə görə SHV-infeksiyalarının müalicəsində ənənəvi olaraq istifadə edilən ASİ-in analogi effektindən üstün terapeutik effektivliyi təmin etmişdir. Tα1 və ASİ-in müştərək yeridilməsi zamanı isə daha nəzərəcərpan terapeutik effekt qeyd olunmuşdur, bu da çox güman ki, hər iki preparatın farmakoloji aktivliklərinin potensiyalaşması hesabına baş verir.

SİÇANLARDA ANADANGƏLMƏ İMMUNITET GÖSTƏRİCİLƏRİNƏ TİMOZİN-ALFA1-in TƏSİRİ

Stafilokokk və SHV-la yoluxdurulmuş siçanlarda AIM göstəricilərinin təyini nəticələri 2-ci cədvəldə verilmişdir.

Üç müxtəlif immunotrop preparat təyin edilmiş bakterial infeksiyalı siçanlarda AIM göstəricilərinin müqayisəsi göstərmişdir ki, neytrofillərin aktivliyinə təsirinin təzahürünə görə Tα1 polidandan geri qalmış, digər

AİM göstəricilərinə təsirinə görə isə Tα1 və polidan praktiki olaraq fərqlənməmişdir. Splenositlərin SA-nə təsirinə görə Tα1 siçan-İFN-dan geri qalmış, lakin AİM-in digər göstəricilərinə təsirinə görə sonuncudan üstün olmuşdur. Bu isə bakterial infeksiyalı siçanlara Tα1-in yeridilməsi zamanı alınan terapevtik effektivliyin, onun neytrofillərin funksional aktivliyinə stimulyasiyaedici təsiri ilə əlaqədar olduğunu güman etməyə imkan vermişdir.

Cədvəl 2.

Stafilokokkla və sadə herpes virusla yoluxdurulmuş və müxtəlif preparatlar: timozin-alfa1, polidan və siçan alfa-interferonu yeridilmiş siçanlar üzərində müşahidənin 3-cü günü qeyd olunan AİM göstəriciləri

Törədilmiş infeksiya:	Yeridilmiş preparat (n=12)	NGT+N faizi	TKH faizi	SS-lərin SA indeksi (%)	ADA aktivliyi (nkat)
qızılı stafilokokk	1. Tα1	9,0±1,2	20,8±2,6	27,0±4,6	42,0±7,8
	2. Polidan	11,6±1,4	22,4±2,8	26,0±4,0	42,8±8,2
	3. Siçan İFN	6,8±0,9	19,0±2,4	28,2±5,0	36,6±7,0
	4. SFM	6,0±0,8	18,2±2,2	16,2±3,4	30,2±6,5
sadə herpes virus	1. Tα1	11,2±1,4	19,0±2,8	26,2±5,0	46,2±7,0
	2. Polidan	13,4±1,6	17,6±3,0	20,6±4,6	40,4±8,4
	3. Siçan İFN	9,8±1,2	20,2±2,4	26,8±5,2	36,6±7,0
	4. SFM	9,6±0,8	11,2±1,3	14,5±2,8	26,4±6,8
infeksiyasız	---	10,8±1,8	24,0±3,2	28,8±4,8%	50,2±12,4

İxtisarlər: Tα1 – timozin-alfa1; İFN - interferon; SFM – steril fizioloji məhlul; NGT+N - NGT-pozitiv neytrofillər; TKH – təbii killer hüceyrələri; SS-lərin SA – splenositlərin sitotoksik aktivliyi; ADA – adenozeindezaminidaza

Virus infeksiyalı siçanlar üzərində aparılan müşahidələrdə neytrofillərin aktivliyinə stimulyasiyaedici təsirinə görə Tα1 yenə də polidandan, TKH-nin aktivliyinə təsirinə görə isə α-İFN-dan geri qalmışdır. Bununla yanaşı, Tα1-in yeridilməsi nəinki neytrofillərin, həmçinin TKH-nin eyni zamanda stimulyasiyasına səbəb olmuşdur, sonuncu digər immunotrop preparatlarla müqayisədə Tα1-in üstünlüyü kimi dəyərləndirilmişdir.

Bu faktlar, bakterial infeksiyalar zamanı Tα1-in müalicəvi təsir xüsusiyyətinin realizasiyasında bu polipeptidin immunasılı mexanizmlərə təsirinin əhəmiyyətli rolu olduğunu göstərmişdir.

Virus infeksiyaları zamanı Tα1-in müalicəvi effekti, onun virus əleyhinə təsirinin güclənməsini təmin edən immunotrop təsiri ilə də əlaqədardır. Sonuncu fakt Tα1-in nəinki virus, həmçinin bakterial infeksiyaların müalicəsində adjuvant immunotrop preparat qismində tətbiqi haqda əvvəllər qeyd edilmiş fikirləri təsdiqləmişdir.

ZADAKSİNİN KLİNİKİ İSTİFADƏSİNDƏN ALINAN NƏTİCƏLƏR

İnfeksiyon xəstəliklər zamanı zadaksinın müalicə proqramlarının immunotrop komponenti qismində klinik istifadə mümkünlüyü tərəfimizdən aparılan müşahidələrdə tədqiq olunmuşdur. Bütün müşahidələrdə ZD həftədə 3 inyeksiya olmaqla 1,6 mq dozada dərialtı yeridilmişdir.

Antibakterial terapiyaya çətin tabe olan xroniki piodermiyalı xəstələrə müxtəlif antibiotiklərlə (ayrılan kokk infeksiyası ştammlarına qarşı həssaslığın təyininə əsasən seçilmiş) standart müalicə kursu və iki həftə ərzində ZD təyin edilmişdir. Nəzarət qrupundan olan xəstələrə isə 2 həftə ərzində antibiotiklə birgə standart doza və rejimlərdə dərialtı timalin yeridilmişdir. Bu müşahidələr zamanı ZD təyin edilmiş xəstələrdə xəstəliyin əsas klinik təzahürlərinin daha tez aradan qalxması və zədələnmiş dəri nahiyələrinin tez sağalması müşahidə olunmuşdur. Həmçinin həmin xəstələrdə müalicə bitdikdən sonrakı 6 ay müddətində heç bir təkrar residiv qeyd olunmamışdır.

İkinci müşahidədə ZD xroniki xlamidiozlu xəstələrin müalicəsində istifadə olunmuşdur. Bu xəstələrə rovamisın və 2 həftə ərzində ZD təyin edilmişdir. Nəzarət qrupuna rovamisinlə yanaşı timalin təyin edilmiş eyni infeksiyalı xəstələr daxil edilmişdir. Göstərilən xəstələr qrupunda terapevtik effektivliyin müqayisəsi göstərmişdir ki, ZD-nin təyini yaxmalarda xlamidiya antigenlərinin tam itməsini təmin etmiş, lakin nəzarət qrupundan olan xəstələrin bəzilərində bu antigen aşkarlanmaqda davam etmişdir. Həmçinin ZD təyin olunmuş xəstələrdə xəstəliyin əsas klinik təzahürlərinin daha tez aradan qalxması qeyd olunmuşdur.

Yuxarıdakı klinik müşahidələrin nəticələri, xroniki piodermiyalı və xlamidiozlu xəstələrin ZD-nin istifadəsi ilə aparılmış kombinə edilmiş terapiyasının daha yüksək effektivliyini göstərmişdir. Bu pasiyentlərin heç

birində preparatın hər hansı toksik yan təsirlərinin kliniki təzahürləri müşahidə edilməmişdir.

Üçüncü müşahidədə isə ZD residivləşən genital herpesli xəstələrin (RGH) müalicəsində istifadə olunmuşdur. Bütün xəstələrə 3 həftə ərzində standart doza və rejimlərdə asiklovirlə müalicə kursu və yanaşı olaraq immunotrop terapiya təyin edilmişdir. İmmunotrop preparatların istifadəsindən asılı olaraq xəstələr 3 fərqli qrupa bölünmüşdür: I qrupun xəstələrinə gündəlik 3 mln BV dozada α -İFN (10 inyeksiya), II qrupun xəstələrinə gündəlik 12,5%-li 2 ml tsikloferon (10 inyeksiya), III qrupun xəstələrinə isə 1,6 mq dozada həftədə 2 inyeksiya olmaqla ZD (6 inyeksiya) vurulmuşdur. II qrupun xəstələri ilə müqayisədə I və III qrupun xəstələrində zədələnmiş dəri və selikli qişa nahiyələrinin daha tez bərpası və ağrı hissiyatının tez aradan qalxması müşahidə edilmişdir.

Müalicə bitdikdən 6 ay sonra bu xəstələr üzərində müşahidəni yekunlaşdıraraq, RGH-li xəstələrin hər bir qrupu üçün infeksiyanın residivsiz dövrünün (RD) medianasını hesabladıq. Bu göstəricilər 3-cü cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 3.

Müxtəlif preparatlarla immun terapiya almış RGH-li xəstələrdə residivsiz dövrün medianaları

Xəstələr qrupu	İmmun terapiya	RD medianası
I (n=10)	α -İFN	21,9 həftə
II (n=10)	TsF	17,4 həftə
III (n=15)	ZD	23,5 həftə

İxtisarlər: α -İFN – alfa-interferon; TsF – tsikloferon; ZD – zadaksin

Nəticələrə görə I və III qrupun xəstələrində daha davamlı terapevtik effekt qeyd olunmuşdur. Yəni, RGH zamanı ZD-nin istifadəsi effektivliyinə görə α -İFN preparatından geri qalmamış, həmçinin hər hansı yan təsirlərlə müşayiət olunmamışdır. Təl-in asiklovirlə kombinasiyada istifadəsi virus əleyhinə müalicənin effektivliyini nəzərəcərpacaq dərəcədə yüksəltmişdir.

XBH xəstələrinin müalicəsində ZD-nin monoterapiya rejimində tətbiqi, təzahürünə və stabilliyinə görə bu xəstələrin virus əleyhinə standart terapiyasından əldə edilən terapevtik effektədən geri qalmayan effektivliyi təmin etmişdir. XCH xəstələrinin peqasis və ribavirinlə aparılan virus əleyhinə müalicəsinin standart proqramının 3-cü komponenti qismində ZD-nin istifadəsi isə, standart terapiyanın tətbiqindən alınan minimal terapevtik

effekt qeyd olunmuş xəstələr kontingentində müalicənin effektivliyini artırmağa imkan vermişdir. Bu proqramlarda onun bir komponentinin - peqasis və ya ribavirinin əvəzinə ZD-nin istifadəsi, həmin preparatların təyininə əks-göstərişləri olan xəstələrdə müalicənin aparılmasına imkan vermiş və standart müalicə proqramından əldə edilən effektivliklə müqayisə oluna bilən terapeutik effektivliyi təmin etmişdir.

NƏTİCƏLƏR

1. Timozin-alfa1 (Tα1) *St.aureus* və *Ps.aeruginosa*-ya qarşı birbaşa antibakterial aktivlik təzahür etdirməmiş və onun bu bakteriyaların bulyon kulturalarında mövcudluğu həmin bakteriyaların süni qidalı mühitlərdə çoxalmasına nəzərəcarpacaq tormozlayıcı təsir göstərməmişdir. Eyni zamanda siçanlarda bu bakteriyalarla törədilmiş infeksiyalar zamanı Tα1-in parenteral yeridilməsi həmin infeksiyaların inkişafına cüzi ləngidici təsir etmişdir.

2. Elə bu bakteriyalarla törədilmiş və infeksiyanın inkişaf etdiyi siçanlara uyğun antibiotiklərlə kombinasiyada Tα1-in parenteral yeridilməsi zamanı siçanlarda göstərilən ekperimental bakterial infeksiyaların müalicəsindən əldə edilən effektivliyin əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlməsi qeyd edilmişdir. Bu da Tα1-in həm qram-müsbət, həm də qram-mənfi bakteriyalara qarşı antibiotiklərin bakteriya əleyhinə aktivliyini yüksəltmək qabiliyyətini göstərmişdir.

3. Xroniki gedişli bakterial xəstəliklər, xüsusən də xroniki piodermiyalı və urogenital xlamidiozlu xəstələrin kompleks etiotrop müalicə proqramlarına Tα1-in daxil edilməsi, həmin xəstələrin Tα1 daxil edilməmiş müalicə proqramları ilə müqayisədə müalicə nəticələrinin nəzərəcarpacaq dərəcədə yaxşılaşmasını təmin etmişdir.

4. İnsanın sadə herpes virusu (SHV) ilə kontaminasiya olunmuş, *in vitro* kultivasiya edilən hüceyrə sistemlərinə yeridilmiş Tα1, bu kulturada hüceyrələrin destruksiya fokuslarının azalması və kultural mühitdə virus DNT-nin konsentrasiyasının stabilizasiyası formasında həmin virusun reproduksiya prosesinin ləngiməsini təmin etmişdir. Təzahürünə görə Tα1-in bu təsiri insanın alfa-interferon preparatının analoji təsirdən geri qalmamışdır.

5. SHV-la törədilmiş, inkişaf etmiş infeksiyalı siçanlara Tα1-in parenteral yeridilməsi nəinki yoluxdurulmuş siçanların ölüm faizinin etibarlı $p < 0,5$ intervalında azalmasını, həmçinin müalicəsində asiklovir istifadə edilən elə bu infeksiyalı siçanlarla müqayisədə yaşama müddətinin yüksəlməsi şəklində nəzərəcarpan terapeutik effektivliyi təmin etmişdir.

6. Residivləşən herpetik infeksiyalı xəstələrin kompleks etiotrop müalicə proqramlarına Tα1-in tətbiqi bu xəstələrin müalicəsindən əldə edilən effektivliyin nəzərəçarpan dərəcədə yüksəlməsini təmin etmişdir. Həmçinin onun xroniki B və C viruslu hepatit xəstələrinin virus əleyhinə müalicə proqramlarında istifadəsi xəstələrin bu kontingentinin müalicəsinin həm bilavasitə, həm də uzaq nəticələrinin yaxşılaşmasına səbəb olmuşdur.

7. Eksperimental bakteriya və virus infeksiyalı siçanlara Tα1-in yeridilməsi həmin infeksiyaların anadangəlmə immunitetin bəzi göstəricilərinə supressiv təsirini nəzərəçarpacaq dərəcədə azaltmağa imkan vermişdir. Bu da göstərmişdir ki, Tα1-in virus infeksiyasına qarşı müalicəvi effekti hissəvi olaraq, bakterial infeksiyalara qarşı isə təmamilə onun infeksiya əleyhinə rezistentliyin immunoloji şərtlənmiş mexanizmlərinə stimulyasiyaedici xüsusiyyəti ilə əlaqədardır.

PRAKTİKİ TÖVSIYƏLƏR

Beləliklə, yuxarıda sadalanan nəticələr və Tα1-in əsas üstünlükləri – reaktogenliyinin və toksik xüsusiyyətlərinin praktiki olaraq yoxluğunun nəzərə alınması şərtilə xroniki bakterial və bəzi virus infeksiyalı xəstələrin müalicəsində preparatın tətbiqi üçün tövsiyələrin formalaşdırılmasını mümkün hesab etdik.

1. Övvəllər aparılmış antibakterial müalicənin effektivliyinin aşağı olması, pasiyentlərdə immunkomprometasiyanın kliniki və ya laborator əlamətlərinin, eləcə də onlarda immunoloji çatışmazlığın mövcudluğunu ehtimal etməyə imkan verən anamnestic məlumatların aşkarlanması xroniki bakterial infeksiyalı xəstələrin müalicəsi zamanı Tα1-in müalicə proqramlarına daxil edilməsinə göstəriş ola bilər.

2. Sadə herpes virusla törədilən residivləşən herpetik infeksiyalı xəstələrin müalicəsi zamanı pasiyentdə immunoloji çatışmazlığın birbaşa və ya hətta dolaylı kliniki əlamətlərinin mövcudluğu Tα1-in müalicə proqramına daxil edilməsinə göstəriş ola bilər.

3. Aşağıdakı hallar xroniki B viruslu hepatit xəstələrinin müalicəsi zamanı Tα1-in müalicə proqramına daxil edilməsi üçün göstərişlərə aid edilə bilər: a) pasiyentdə HBsAg-negativ virusla törədilən hepatitin olması və b) xəstədə kurabelliyn “yaxşı” prediktorlarının lazımı qədər olmaması.

4. Xroniki C viruslu hepatit xəstələrinin müalicə proqramına Tα1-in daxil edilməsinə göstərişlər: a) pasiyentdə virusun “1”-ci genotipi ilə törədilən hepatitin olması; b) xəstədə kurabelliyn “yaxşı” prediktorlarının lazımı qədər olmaması və c) pasiyentdə alfa-interferon preparatlarının və ya ribavirinin təyininə əks-göstərişlərin mövcudluğudur.

DISSERTASIYANIN MÖVZUSU ÜZRƏ DƏRC OLUNMUŞ ELMİ İŞLƏRİN SIYAHISI

1. Гулиева А.А., Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Сафарова С.М. Показатели врожденного иммунитета у лиц с клиническими и субклиническими формами течения инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С // Georgian medical news, 2010, №.11, с.29-33;

2. Мамедов М.К., Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э., Сафарова С.М. Отдаленные результаты лечения больных хроническим гепатитом С препаратами пегилированного альфа-2а интерферона в сочетании с рибавирином // Биомедицина, 2010, №.4, с.23-25;

3. Гулиева А.А., Рагимов А.А., Мамедов М.К., Гаджиев А.Б., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э., Сафарова С.М. Показатели врожденного иммунитета при субклинической смешанной инфекции, вызванной двумя гепатотропными вирусами // Здоровье, 2010, №.6, с.200-203;

4. Мамедов М.К., Гулиева А.А., Сафарова С.М. Возможности лекарственной стимуляции врожденного иммунитета / Материалы конференции, посвященной 80-ти летию проф. Э.И.Ибрагимова. Баку, 2010, с. 79-80;

5. Дадашева А.Э., Сафарова С.М., Мамедов М.К. Влияние тимозина-альфа1 на активность аденозиндезаминазы в иммуноцитах и цитотоксическую активность эффекторных иммуноцитов у больных хроническим гепатитом С // Фармация Казахстана, 2011, №.3, с.45-47;

6. Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э., Мамедов М.К., Сафарова С.М. Задаксин как третий компонент комбинированной противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С. // Медицина (Алматы) 2011, №.4, с.8-10;

7. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедов Г.М., Сафарова С.М. Плейотропность биологической активности тимозина-альфа1 как основа терапевтической эффективности задаксина при онкологических и инфекционных заболеваниях // Азербайджанский журнал онкологии и гематологии, 2011. №.1, с.34-37;

8. Сафарова С.М., Мамедов М.К. О перспективах применения тимозина-альфа1 в лечении инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии // Современные достижения азербайджанской медицины, 2011, №.3, с.7-12;

9. Абдуллаев Р.М., Сафарова С.М., Мамедов М.К. Влияние тимозина-альфа1 на размножение бактерий *in vitro* // Биомедицина, 2011, №.2, с.33-35;
10. Абдуллаев Р.М., Сафарова С.М., Мамедов М.К. Влияние тимозина-альфа1 на развитие бактериальных инфекций // Азербайджанский журнал онкологии и гематологии, 2011, №.2, с.118-121;
11. Абдуллаев Р.М. Сафарова С.М., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Влияние тимозина-альфа1 на эффективность антибиотикотерапии экспериментальных бактериальных инфекций // Биомедицина, 2011. №.3, с.18-20;
12. Səfərova S.M. Zadaksinin antibakterial aktivliyi və onun realizasiya şərtləri // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, 2011, №.4, səh.40-42;
13. Сафарова С.М., Абдуллаев Р.М., Дадашева А.Э. Мамедов М.К. Сравнительная оценка влияния тимозина-альфа1 на показатели врожденного иммунитета у мышей с бактериальной инфекцией // Биомедицина, 2011. №.4, с.12-14;
14. Сафарова С.М., Абдуллаев Р.М. Влияние тимозина-альфа1 на развитие бактериальных инфекций *in vitro* и *in vivo* / Сборник тезисов 5-й международной научно-практической конференции по туберкулезу и болезням легких. Баку, 2011, с.87;
15. Ахмедбейли Х.Ф., Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Сафарова С.М. Отдаленные результаты изолированного и сочетанного применения тимозина-альфа1 при лечении больных хроническим гепатитом В // Биомедицина, 2012, №.1, с.46-48;
16. Махмудов Ф.Р., Мамедов М.К., Сафарова С.М. Применение тимозина-альфа1 в комбинированной терапии хронических пиодермий // Современные достижения азербайджанской медицины, 2012, №.1, с.79- 81;
17. Гулиева А.А., Магеррамова А.А., Сафарова С.М. Применение тимозина-альфа1 в комбинированной терапии больных с хронической хламидиозной инфекцией / Материалы научно-практической конференции, посвященной ко дню рождения общенационального лидера Гейдара Алиева. Баку, 2012, с.86-90;
18. Мамедов М.К., Ожерелков С.В., Сафарова С.М. Сравнительная оценка влияния тимозина-альфа1 на репродукцию вируса простого герпеса в культуре клеток *in vitro* // Здоровье, 2012, №.2,с .139- 142;

19. Мамедов М.К., Сафарова С.М., Исмаилов А.Ш. Сравнительная характеристика терапевтического и иммуностимулирующего действия тимозина-альфа1 при экспериментальной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса // Азербайджанский журнал онкологии и гематологии, 2012, №.1, с.80- 86;
20. Сафарова С.М., Мамедов М.К. Иммуностимулирующие эффекты тимозина-альфа1 при экспериментальных бактериальной и вирусной инфекциях и их механизмы // Современные достижения азербайджанской медицины, 2012, №.2, с.48-54;
21. Сафарова С.М., Абдуллаев Р.М., Махмудов Ф.Р., Гулиева А.А. Наш опыт клинического применения задаксина в комбинированной терапии хронических бактериальных инфекций // Биомедицина, 2012, №.2, с.14-17;
22. Сафарова С.М. Противобактериальная активность тимозина-альфа1 и условия ее реализации / Материалы 10-го Всероссийского съезда эпидемиологов. Инфекция и иммунитет, 2012, №.1-2, с.320-321;
23. Мамедов М.К., Сафарова С.М., Исмаилов А.Ш. Результаты применения тимозина-альфа1 в экспериментальной терапии инфекции, вызванной вирусом простого герпеса // Азербайджанский журнал фармации и фармакотерапии, 2012, №1, стр.39-43;
24. Махмудов Ф.Р., Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Сафарова С.М. Применение тимозина-альфа1 в комбинированной терапии больных с инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса. // Здоровье, 2012, №.4, с.93-98;
25. Сафарова С.М., М.К.Мамедов М.К. Оценка противовирусной активности тимозина-альфа1 в отношении вируса простого герпеса // Современные достижения азербайджанской медицины, 2012, №.3, с. 34-37;
26. Səfərova S.M. Xroniki virus xəstəlikləri olan xəstələrin müalicəsində timozin-alfal-in kliniki istifadəsinin nəticələri // Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı, 2012, №.2, səh.105-107;
27. Мамедов М.К., Сафарова С.М., Дадашева А.Э. Влияние тимозина-альфа1 на репродукцию вируса простого герпеса в клеточной системе и на течение острой экспериментальной инфекции у мышей // Georgian medical news, 2012, №.10, с.71-75;
28. Səfərova S.M., Məmmədov M.Q. Xronik bakterial infeksiyalı xəstələrin kombinə olunmuş müalicəsində timozin-alfal-in klinik

istifadəsinin nəzəri əsasları // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2012, №.4, səh.128-133;

29. Səfərova S.M. Bakterial və virus infeksiyalarının etiotrop müalicəsində zadaksinin kliniki istifadəsi // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, 2012, №.4, səh.33-36;

30. Мамедов М.К., Сафарова С.М., Дадашева А.Э. Применение тимозина-альфа1 в комбинированной этиотропной терапии заболеваний, обусловленных бактериальными инфекциями // Клиническая и лабораторная медицина (Украина), 2012, №.4, с.156-160;

31. Сафарова С.М., Абдуллаев Р.М., Мамедов М.К. О результатах применения тимозина-альфа1 в лечении инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии // Биомедицина, 2013, №.1, с.12-14;

32. Səfərova S.M. Timozin-alfal-in antibakterial və virus əleyhinə təsir xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi / Ümummilli lider H.Əliyevin 90 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları, Bakı, 2013, səh.36-38.

РЕЗЮМЕ

диссертации С.М.Сафаровой “Противобактериальная и противовирусная активности тимозина-альфа1 и механизмы их реализации”, представленной на соискание ученой степени доктора философии по медицине по специальностям “2414.01 – микробиология” и “2420.01 – вирусология”

Целью исследования является определение и количественная оценка способности тимозина-альфа1 ($T\alpha 1$) подавлять размножение бактерий и репродукцию вируса как *in vitro*, так и *in vivo* и выяснение основных механизмов реализации этих способностей данного вещества, а также оценка целесообразности включения препарата в программы лечения широко распространенных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии.

В ходе исследования использовались бактериологические, вирусологические и иммунологические методы, а также был воспроизведен ряд экспериментов на мышах поликлональной линии SHK.

Впервые осуществлено комплексное исследование основных типов биологической активности $T\alpha 1$, предопределяющих способность ЗД оказывать терапевтическое действие не только при вирусных, но и при бактериальных заболеваниях животных и человека.

Введение $T\alpha 1$ мышам с бактериальными инфекциями обеспечило торможение их развития в форме увеличения средней продолжительности жизни мышей, а при менее агрессивной стафилококковой инфекции и снижения процента гибели инфицированных мышей. Введение же $T\alpha 1$ в комбинации с антибиотиками заметно повысило эффективность противобактериального лечения.

В наблюдениях за культивируемой *in vitro* клеточной системой и мышами, инфицированной вирусом простого герпеса, было показано, что внесение в эту систему $T\alpha 1$ подавляло процесс репродукции вируса простого герпеса, а при одновременном использовании $T\alpha 1$ и препарата альфа-интерферона степень угнетения репродукции и развития экспериментальной инфекции возрастала.

Было установлено, что введение $T\alpha 1$ приводило к выраженной стимуляции активности клеточных факторов антиген-зависимого и антиген-независимого звеньев иммунологической реактивности.

И наконец, по результатам клинических наблюдений был сделан вывод о том, что применение $T\alpha 1$ может найти место в клинической практике.

SUMMARY

of S.M.Safarova's thesis "Antibacterial and antiviral activities of thymosin-alpha1 and their realization mechanisms", presented for receiving scientific degree of Philosophy Doctor in medicine on specialities "2414.01 – microbiology" and "2420.01 – virology"

The aim of the investigation is termination and quantitation of thymosin-alpha1 (T α 1) ability to suppress reproduction of bacteria and virus reproduction as *in vitro*, and *in vivo* and clarification of the main mechanisms of realization of these abilities of this substance, and also estimation of expediency of this preparation inclusion into programs of treatment of widely widespread diseases with viral and bacterial etiology.

During the investigation bacteriological, virological and immunological methods were used, and also was reproduced a number of experiments on mice of the SHK polyclonal line.

For the first time complex investigation of the main types of biological activity of T α 1, predetermining ability of T α 1 to have therapeutic effect not only at viral, but also at bacterial diseases of animals and human is carried out.

T α 1 introduction to mice with bacterial infections provided braking of their development in the form of increase in mean survival of mice, and at less aggressive staphylococcal infection also decrease in percent of the infected mice death. T α 1 introduction in a combination with antibiotics considerably increased efficiency of antibacterial treatment.

In supervision over cultivated *in vitro* cellular system and the mice, infected with herpes simplex virus, it was shown that entering into this system T α 1 suppressed process of herpes simplex virus reproduction, and at simultaneous use of thymosin-alpha1 and a alpha-interferon preparation the degree of inhibition of reproduction and development of experimental infection increased. It was established that introduction of T α 1 led to the expressed stimulation of activity of cellular factors of antigen-dependent and antigen-independent parts of immunological reactivity.

At last, on the basis of the analysis of clinical results, it is possible to conclude, that thymosin-alpha1 can find place in clinical practice was drawn.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Ofset çap üsulu.
Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Tiraj 100

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

САБИРА МАХИР КЫЗЫ САФАРОВА

**ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНАЯ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ
АКТИВНОСТИ ТИМОЗИНА-АЛЬФА1 И МЕХАНИЗМЫ ИХ
РЕАЛИЗАЦИИ**

2414.01 - микробиология
2420.01 - вирусология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2014