

## Применение тимозина-альфа1 в комбинированной этиотропной терапии заболеваний, обусловленных бактериальными инфекциями

М.К.Мамедов, С.М.Сафарова, А.Э.Дадашева

Национальный центр онкологии, Мемориальная клиника Н.Туси  
Баку, Азербайджан

Авторы осуществили экспериментальное исследование и показали способность тимозина-альфа1 усиливать терапевтическое действие антибиотиков при их использовании для лечения мышей, инфицированных *Staph. aureus* и *Pseudom. aeruginosa*. Это позволило применить его для лечения хронических бактериальных инфекций у людей – урогенитального хламидиоза и рецидивирующей пиодермии. Результаты, полученные в двух клинических наблюдениях, показали, что применение тимозина-альфа1 в комбинации с антибиотиками существенно повысило эффективность лечения обеих инфекций, причем в большей степени, чем их применение в комбинации с тималином.

**Ключевые слова:** тимозин-альфа1, иммуномодуляторы.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема этиотропной терапии заболеваний, обусловленных бактериальными инфекциями, все еще сохраняет свою актуальность, поскольку возможности успешного применения антибактериальных средств и, главное, антибиотиков (АБ) ограничиваются несколькими объективными обстоятельствами, три из которых представляются наиболее существенными.

Во-первых, генетически детерминированная устойчивость бактерий к АБ быстро распространяется в их популяциях, что в итоге ведет к снижению эффективности лечения и возрастанию показателей смертности от инфекций, плохо поддающихся лечению АБ [18].

Во-вторых, за последние десятилетия во всем мире отмечается неуклонный рост доли лиц с иммунологической недостаточностью, у которых лечение бактериальных инфекций даже с применением высокоактивных АБ является весьма непростой клинической задачей [17].

В-третьих, применение большинства современных АБ сопровождается развитием умеренно выраженных побочных токсических эффектов и, в том числе, иммунодепрессией, которые наиболее часто проявляются при продолжительном применении этих препаратов [2].

Эти обстоятельства побуждали не только постоянно внедрять в практику все новые АБ, но и искать иные пути повышения эффективности их применения. Одним из таких путей стало применение АБ в комбинации с иммуноотропными препаратами – сегодня с этой целью применяется целый ряд таких препаратов, а назначение АБ в комбинации с иммуномодуляторами считается одним из основных принципов современной этиотропной терапии не только бактериальных, но и вирусных и других инфекций [8].

Однако достаточно высокой иммуноотропной активностью обладает лишь небольшая группа препаратов на основе цитокинов и их аналогов – это препараты на основе интерлейкинов и колониестимулирующих факторов [13]. Вместе с тем, последние характеризуются высокой реактогенностью и выраженными побочными действиями, которые ограничивают расширение области их клинического применения.

Лишь один препарат из этой группы практически лишен каких-либо клинически значимых побочных токсических действий [4]. Таковым является «Задаксин» (ЗД) – лекарственный препарат, производимый на основе тимозина-альфа1 (Та1) – полипептида, выделенного из тимуса и исследованного в США еще в середине 70-х гг. прошлого века [16].

Характеризуя Та1, надо отметить, что, помимо иммунотропного действия, он обладает и прямой противовирусной активностью, а также антипролиферативными свойствами [4]. Более того, Та1 сегодня применяется в онкологии при лечении меланомы и рака печени [1], а также в клинической вирусологии при противовирусном лечении хронических гепатитов В и С [5, 10]. Между тем наличие у Та1 выраженной плейотропной иммуностимулирующей активности позволяло предполагать, что он может оказаться пригодным и для применения в упомянутом выше качестве иммунотропного адьюванта при проведении комбинированной терапии бактериальных инфекций и, в первую очередь, у иммунокомпрометированных пациентов, включая онкологических больных с частыми инфекционными осложнениями основного заболевания [6].

Принимая во внимание это соображение и учитывая отсутствие в литературе сведений о применении Та1 в комбинированной терапии бактериальных инфекций, мы поставили перед собой цель оценить способность Та1 влиять на развитие экспериментальных инфекций, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями у лабораторных животных и на эффективность лечения этих инфекций с использованием АБ широкого спектра действия.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве Та1 был использован лекарственный препарат «Задаксин» (SciClone, США), который был исследован в специально проведенном бактериологическом исследовании, а также в эксперименте, воспроизведенном на белых мышах.

Была исследована способность Та1 прямо влиять на процесс размножения в искусственных питательных средах двух видов бактерий: золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) и синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) — возбудителей широко распространенных инфекций, наиболее часто отмечаемых у иммунокомпрометированных пациентов [17].

Для проведения этого исследования использовался «классический» бактериологический метод — культивирование бактерий в жидких питательных средах, содержащих определенные количества бактериальных клеток, с последующим высевом на твердые питательные среды и подсчет появившихся на их поверхности колоний. Полученные результаты сравни-

вали с результатами культивирования этих же бактерий в искусственных средах, содержащих АБ: *St.aureus* в среде, содержащей цефтриаксон (ЦА), а *Ps.aeruginosa* — в среде, содержащей цефазидим (ЦЗ).

Кроме того, в эксперименте на мышах, инфицированных этими же двумя видами бактерий, было оценено потенциальное терапевтическое действие Та1, парентерально вводимого животным как в режиме монотерапии, так и в комбинации с соответствующим АБ: мышам, инфицированным *St.aureus*, вводили ЦА, а мышам, инфицированным *Ps. aeruginosa*, вводили ЦЗ. При этом эффект лечения оценивали по степени: 1) снижения процента гибели мышей и 2) увеличения средней продолжительности жизни (СПЖ) мышей — эти показатели в опытных группах мышей рассчитывали исходя из процента гибели мышей и СПЖ мышей из контрольной группы.

Полученные результаты математически обрабатывали на компьютере, используя программу Statistica 6.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе бактериологического исследования было установлено, что присутствие Та1 в бульонных культурах как *St.aureus*, так и *Ps.aeruginosa* не оказало обнаруживаемого подавляющего влияния на размножение этих бактерий в искусственных питательных средах, аналогичного по направленности действия, которое в параллельных контрольных пробах оказали на указанный процесс внесенные в эти же питательные среды использованные АБ. Из этого следовало, что Та1 не обладал способностью подавлять размножение обоих видов бактерий в искусственных средах.

Однако, учитывая наличие у Та1 выраженной иммунотропной активности, мы полагали, что введение этого, не обладающего прямой антибактериальной активностью вещества в живой организм может обеспечить терапевтический эффект за счет стимуляции иммунологически обусловленной инфекционной резистентности [10].

Именно поэтому мы провели эксперимент, в котором была исследована способность Та1 оказывать терапевтический эффект при двух указанных выше бактериальных инфекциях как при изолированном введении Та1, так и при его введении в комбинации с АБ.

Эксперимент был воспроизведен на мышах поликлональной линии SHK, из которых было

ТАБЛИЦА 1

Процент гибели и средняя продолжительность жизни (СПЖ) мышей, инфицированных *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*, не получивших и получивших лечение по разным программам

Инфекции, вызванные	Группы мышей	Программа лечения	% гибели мышей *	СПЖ мышей (сутки)	Увеличение СПЖ (%)
<i>St.aureus</i>	1	-	41,7%	6,8	-
	2	Ta1	16,7%	8,1	+ 19,1
	3	ЦА	8,3%	8,5	+ 25,0
	4	ЦА + Та1	0	9,0	+ 32,4
<i>Ps.aeruginosa</i>	5	-	100%	2,2	-
	6	Ta1	100%	3,0	+ 36,4
	7	ЦА	33,3%	7,1	+ 222,7
	8	ЦА + Та1	16,7%	8,3	+ 277,3

**Примечания:** ЦА - цефтриаксон; ЦН – цефазидим; \* – учет велся начиная с момента инфицирования.

сформировано 8 групп, по 12 мышей в каждой. Суспензию бактерий (в количестве 100 тыс. клеток *St.aureus* и 1 тыс. клеток *Ps.aeruginosa* на мыш), а также растворы Та1 и обоих АБ мышам вводили только внутривентриально.

Мышам 1 и 5 групп (контрольные группы) через 3 ч после инфицирования, а затем через сутки ежедневно и на протяжении 7 суток вводили по 0,1 мл стерильного 0,85% раствора NaCl.

Мышам 2 и 6 групп через 3 ч после инфицирования, а затем через сутки и ежедневно на протяжении 7 суток вводили только Та1 в дозе 30 мкг/кг. Мышам 3 и 4 групп в эти же сроки после инфицирования на протяжении 7 суток вводили по 15 мг/кг ЦА. При этом мышам 4 группы, наряду с ЦА, одновременно и в таком же режиме вводили Та1 в дозе 30 мкг/кг.

Мышам 7 и 8 групп через 3 ч после инфицирования, а затем каждые 12 ч на протяжении 7 суток вводили по 15 мг/кг ЦЗ. При этом мышам из 8-й группы, кроме ЦЗ, начиная со дня инфицирования ежедневно в течение 7 суток внутривентриально вводили Та1 в дозе 30 мкг/кг.

Наблюдение за всеми мышами продолжалось 9 суток. Умерших мышей вскрывали, а из их селезенки делали мазки-отпечатки на поверхности мясо-пептонного агара. В посевах материалов, полученных у умерших мышей, инфицированных *St.aureus* и *Ps.aeruginosa*, был выявлен сливной рост колоний соответствующих бактерий. Это позволило считать, что причиной гибели этих мышей являлись генерализованные инфекции, вызванные соответствующими возбудителями. Общая схема этого эксперимента и его результаты представлены в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что введение мышам с кокковой инфекцией только Та1 более чем в 2 раза снизило процент их гибели и почти на 20% увеличило СПЖ животных. Эти же терапевтические эффекты у мышей, которым вводил-

ся только ЦА, оказались более выраженными. В то же время наиболее демонстративный терапевтический эффект был отмечен у мышей, которым одновременно вводили ЦА и Та1 и у которых комбинированное лечение предотвратило случаи гибели и обеспечило увеличение их СПЖ почти на треть по сравнению с контрольной группой.

Введение мышам с синегнойной инфекцией только Та1 не снизило процент их гибели, но заметно увеличило их СПЖ. Введение мышам с этой же инфекцией только ЦЗ снизило процент их гибели и обеспечило значительное увеличение их СПЖ. Вместе с тем введение мышам с этой инфекцией ЦЗ в комбинации с Та1 обеспечило наиболее выраженный терапевтический эффект в отношении обоих показателей.

Очевидно, что представленные выше результаты позволяли считать, что Та1 при парентеральном введении в комбинации с соответствующими АБ оказался способным заметно повышать эффективность противобактериального лечения экспериментальных инфекций, вызванных как грампозитивными, так и грамотрицательными бактериями.

Последнее заключение давало основание предполагать, что Та1 может найти место в качестве иммуноактивного адьюванта в практике лечения бактериальных инфекций и у человека [11]. На такую возможность прямо указывало то, что Та1 стимулирует функциональную активность нейтрофилов – важнейших эффекторных клеток противобактериальной резистентности [12].

Последнее позволило предполагать, что Та1 может найти место в практике лечения бактериальных инфекций и, в первую очередь, у пациентов с иммунологической недостаточностью.

Кроме того, о перспективности такого подхода свидетельствовал успешный опыт при-

менения АБ в комбинации с нейпогеном, представляющим собой гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Будучи стимулятором лейкоцитопоэза и используя в сочетании с АБ при лечении септических инфекций у онкологических больных и у пациентов с синдромом «диабетической стопы», нейпоген заметно увеличивал эффективность лечения [15]. Кроме того, этот препарат был использован нами для лечения рецидивирующих пиодермий [14]. Применение в таком же качестве Та1 представляется весьма привлекательным, поскольку он выгодно отличается от нейпогена отсутствием реактогенности и каких-либо побочных токсических эффектов.

Изложенные соображения побудили нас оценить целесообразность клинического применения Та1 в комбинированной терапии двух сравнительно небольших по объему наблюдений, в которых Та1 был использован в форме ЗД и вводился подкожно в дозе 1,6 мг в режиме №3 инъекции в неделю».

В первом наблюдении ЗД использовали при лечении больных с хронической хламидийной инфекцией, протекавшей с поражением органов мочеполовой системы. Лечение этих больных проводилось ровамицином в течение двух недель. Одна из групп больных, наряду с АБ, получила двух недельный курс иммунотерапии ЗД, а другой (контрольной) группе в стандартных дозах и режимах две недели вводили тималин [3].

Во втором наблюдении ЗД был использован при лечении больных хронической пиодермией, которая плохо поддавалась антибактериальной терапии. Этим больным были назначены стандартные курсы лечения разными АБ (назначенными на основании результатов определения чувствительности к ним выделенного у них штамма возбудителя). Одной группе этих больных две недели вводили ЗД, а другим контрольной группы одновременно с АБ в течение двух недель вводили тималин в стандартных дозах и режиме [7].

Итак, в этих наблюдениях было установлено, что у больных обоими заболеваниями, получивших инъекции ЗД, отмечалось более быстрое разрешение основных клинических проявлений соответствующих болезней, а у больных пиодермиями на протяжении 6 месяцев после лечения не было отмечено ни одного рецидива заболевания.

При этом надо подчеркнуть, что ни у одного пациента, получившего ЗД, не было отмечено каких-либо клинических признаков побочного токсического действия этого препарата.

## ВЫВОДЫ

Приведенные выше результаты указывали на способность тимозина-альфа1 потенцировать действие антибиотиков при лечении инфекций как у животных, так и у людей. Это позволило нам прийти к заключению, что применение «Задаксина» в комбинированной терапии хронических инфекций может считаться целесообразным и препарат может быть рекомендован для клинического применения в качестве иммуностимулирующего средства при лечении бактериальных инфекций и, в первую очередь, у иммунокомпрометированных пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Зейналов Р.С. Перспективы применения задаксина в лечении онкологических заболеваний // Азерб. журнал онкологии и гематологии. — 2007. — №2. — С. 11-16.
2. Барлетт Дж. (Barlett J.) Антимикробная терапия. — М.: Практика, 2007. — 440 с.
3. Гулиева А.А., Магеррамова А.А., Сафарова С.М. Применение тимозина-альфа1 в комбинированной терапии больных с хронической хламидиозной инфекцией / Материалы научно-практической конференции. — Баку: Национальный центр онкологии, 2012. — С. 86-90.
4. Кребс Р. (Krebs R.) Биология и иммунофармакология тимозина-альфа1 // Биомедицина. — 2003. — №2. — С. 9-13.
5. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Возможности применения задаксина для совершенствования противовирусного лечения больных хроническим гепатитом С // Международный медицинский журнал. — 2011. — №3. — С. 109-113.
6. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э. и др. Плейотропность биологической активности тимозина-альфа1 как основа терапевтической эффективности задаксина при онкологических и инфекционных заболеваниях // Азерб. журнал онкологии и гематологии. — 2011. — №1. — С. 34-37.
7. 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.
8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С.Страчунского и др. — Смоленск: Макмах, 2007. — 464 с.
9. Раци Г. (Raci G.) Комбинированная терапия при хронических вирусных гепатитах // Российск. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2003. — №5. — С. 58-65.
10. Сафарова С.М. Противобактериальная активность тимозина-альфа1 и условия ее реализации / Материалы X Всероссийского съезда эпидемиологов // Инфекция и иммунитет. — 2012. — №1-2. — С. 320-321.



11. 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.
12. 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.
13. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. — 2003. — №4. — С. 196-202.
14. Davatdarova M., Mamedov M., Aliyeva G. Results of neupogen application in complex treatment of advanced pyoderma / Progress in skin diseases therapy. Europ. Symp. Madrid, 2000. — P. 47.
15. Filgrastim (r-CSF) in clinical practice / Eds. G. Morstin, T. Dexter, M. Foote. — NY: Markel Dekker inc., 1998. — 675 p.
16. Goldstein A., Low T., McAdoo M. et al. Thymosin alpha 1: isolation and sequence analysis of an immunologically active thymic polypeptide // Proc. National Acad. Sci. USA. — 1977. — Vol. 74. — P. 725-729.
17. Management of infections in immunocompromised patients / Eds. M. Glauser et al. — London: WB Saunders Comp. Ltd., 2008. — 816 p.
18. WHO Workshop: Treatment of bacterial infections — present overview. — Geneva, 2008. — 46 p.

**М.К.Мамедов, С.М.Сафарова, А.Е.Дадашева. Використання тимозину-альфа1 у комбінованій етіотропній терапії захворювань, обумовлених бактеріальними інфекціями. Баку, Азербайджан.**

**Ключові слова:** тимозин-альфа1, імуномодулятори.

Автори здійснили експериментальне дослідження і показали здатність тимозину-альфа1 посилювати терапевтичну дію антибіотиків при їх використанні для лікування мишей, інфікованих *St.aureus* і *Ps.aeruginosa*. Це дозволило застосовувати його для лікування хронічних бактеріальних інфекцій у людей — урогенітального хламідіозу та рецидивуючої піодермії. Результати, отримані в двох клінічних спостереженнях, показали, що використання тимозину-альфа1 у комбінації з антибіотиками істотно підвищило ефективність лікування обох інфекцій, причому в більшій мірі, ніж їх використання в комбінації з тималіном.

**М.К.Mamedov, S.M.Safarova, A.E.Dadasheva. Application of thymosin-alpha1 in combined etiotropic therapy of diseases caused by bacterial infections. Baku, Azerbaijan.**

**Key words:** thymosin-alpha1, immunomodulators.

The authors carried out experimental investigation and showed ability of thymosin-alpha1 to enhance of antibiotics' therapeutic action during its application for treatment mice infected with *Staph. aureus* and *Pseudom. aeruginosa*. It permitted to use thymosin-alpha1 for treatment of chronic bacterial infections in humans — urogenital chlamydiosis and relapsing pyoderma. Results obtained in two clinical trials demonstrated that application of thymosin-alpha1 in combination with antibiotics significantly increase effectiveness of both infections treatment moreover in more degree than its application with thymalin.

Надійшла до редакції 18.08.2012 р.