

RESPUBLİKA ELMİ TƏDQİQATLARIN ƏLAQƏLƏNDİRİLMƏSİ ŞURASI

Təşkilatın adı	Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Azərbaycan Tibb Universiteti
Sənədin növü	Biologiya üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün Dissertasiya işinin ANNOTASIYASI
Tədqiqat işinin adı	Palladium və meksidol əsaslı yeni kompleks birləşmənin toksikoloji və farmakoloji tədqiqi
Tədqiqat mövzusunun aid olduğu elmi problemin adı	Tibbi praktikada istifadə olunmaq üçün yeni maddələrin toksikoloji xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi
Qeydiyyat alındığı Elmi Şuranın adı	“İctimai səhiyyə” fakültəsinin Elmi Şurası
Qeydiyyat tarixi	7.01.2019
Etika Komissiyasının qərarı	Azərbaycan Tibb Universiteti nəzdində Etik Komitə Tel: +994 5974527 Unvan: Bakı ş., A.Qasımzadə küç.,14
İxtisas şifri	3209.01
İxtisasın adı	“Farmakologiya və kliniki farmakologiya”
İcarçının statusu	Dissertant
İcraçı	Məhərrəmov Nigar Fəxrəddin
Təvəllüdü	25.04.1986
Cinsi	Qadın
İş yeri və vəzifəsi	1nomreli Bakı Tibb Kolleci, Farmakologiya fənni üzrə pedaqoq
Əlaqə	nigar1009@mail.ru
Elmi rəhbər	Toksikologiya şöbəsinin müdiri, ETM, ATU, b.e.d., Cəfərova Rəna Ənvər qızı. 0505516832, rjafarova@bk.ru

<i>Elmi məsləhətçi</i>	
<i>Sponsor</i>	
<i>Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi yerli təşkilat</i>	Azərbaycan Tibb Universiteti Elmi-Tədqiqat Mərkəzi Unvan: Bakı ş., A.Qasımzadə küç.,14 Tel: +994 5953086
<i>Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi xarici təşkilat (lar)</i>	
<i>Şəhər və il</i>	Bakı 2020
<i>Koordinasiya şurasına ilkin və sonrakı müraciət tarixi</i>	
<i>AMEA qeydiyyat nömrəsi</i>	
<i>Qeydiyyat tarixi</i>	
<i>Maraqların toqquşması</i>	Yoxdur

TƏDQIQATIN MƏZMUNU

<i>İşin adı</i>	Palladium və meksidol əsasında alınmış yeni kompleks birləşmənin toksikoloji və farmakoloji tədqiqi
<i>Problem</i>	Tibbi təcrübədə şifəleyhinə istifadə olunan kimyoterapevtik preparatların əsas təsiri ilə yanaşı, yüksək toksiki təsirə də (hepatotoksik, nefrotoksik, neyrotoksik və s.) malik olduğu və adətən onlara qarşı rezistentlik yarandığı üçün uzun müddətli istifadəsi məhdudlaşır. Ona görə tibb və əczaçılıq elmləri qarşısında duran problemlərdən biridə az toksiki, lakin yüksək etiotrop təsirə malik olan preparatları hazırlamaqdır. Tibbdə müxtəlif onkoloji xəstəliklərin müalicəsində geniş istifadə olunan kimyoterapevtik preparat olan - platinum yüksək toksikliyə malikdir. Müəyyən olunmuşdur ki, platinum qrupu metallarından olan digər metallar – palladium bütövlükdə orqanizm üçün əhəmiyyətli dərəcədə az toksikliyə malikdir. Az toksiki təsirə malik olan palladium preparatlarının axtarışı bu sahədə bir sıra problemlərin həlli ola bilər.
<i>Məqsəd</i>	Palladium və meksidol əsasında alınmış yeni kompleks birləşmənin toksiklik səviyyəsini və radioprotektor qabiliyyətini təyin etmək.
<i>Obyekt və müdaxilələr – (xəstə qrupları və müdaxilələr/proseduralar)</i>	Eksperimentdə istifadə olunan heyvanlar 3 seriyaya bölünüb. 1 seriya - kəskin toksikliyin təyini (7 qrup) – hər iki cinsdən olan 130 siçan və 140 siçovul, 2 seriya – subxronik toksiklik təyini, 15 erkək siçovul 3 seriya – xroniki toksiklik təyini (3 qrup) 110 erkək siçovul 4 seriya – radioprotektor qabiliyyətinin təyini (3 qrup) 50 erkək siçovul
<i>Əsas qiymətləndirmə kriteriyası və onun ölçmə metodu</i>	LD50, qan göstəriciləri təyini
<i>Əlavə qiymətləndirmə kriteriyaları və onların ölçmə metodları</i>	Heyvanların ümumi vəziyyəti: çəki, tük örtüyünün vəziyyəti və s.
<i>Açar sözlər</i>	Palladiumun kompleks birləşmələri, kəskin toksiklik, subxronik toksiklik, xroniki toksiklik, radioprotektor xüsusiyyət

Obyektinə görə işin növü	Eksperimental
Məqsədinə görə işin növü	Eksperimental
Vaxta görə işin növü	Prospektiv
Klinik tədqiqatın modeli	Eksperimental
Obyekt	Laborator heyvanlar (siçan və siçovullar): hər iki cinsdən olan 130 siçan və 140 siçovul, 175 erkək siçovul
Daxil etmə kriteriyaları	Hər iki cinsdən olan sağlam heyvanlar
Çıxarma kriteriyaları	Kiçik bədən kütləsi, zəiflik, tük örtüyünün pozulması
Randomizasiya üsulu	Eksperimental sınaq
Müdaxilənin növü	Bioloji vasitə
Müdaxilənin açıqlaması	1.Spirmen – Kerber üsulu ilə kəskin toksiklik təyini. 2. Lim üsulu ilə subxronik toksiklik təyini. 3. Xroniki toksiklik təyini: A - qanın laborator müayinələri – Çin istehsalı olan Auto Hematology Analyzen Ratyo RT -7600 aparatında (WBC, LYM, MID, GRA, HGB, HCT və s. təyini) B - sidiyin laborator müayinələri - Türkiyə istehsalı «True Line 10 M» stiker testləri vasitəsilə (urobillinogen, ketonlar, zülal, nitritlər, qlukoza, qan, leykositlər, sidiyin sıxlığı), Erba “Lachema” testləri – kreatin, “Reflotron urea” testləri – sidik cövhəri təyini Kreatinin – Yaffe üsulu ilə təyini Yumaqcıq filtrasiyasının sürəti təyini C - daxili orqanların makroskopik analizi, D - inteqral göstəricilər –çəkinin dəyişməsi,qida və su gəbulu,tənəffüsün tezliyi, hərəkəi aktivlik təyini E – neyrotoksiklik – açıq sahə testi, Boissier üsulu ilə təyini 4. radioprotektor qabiliyyəti – qan göstəricilərinin analizi
Statistik və riyazi işləmlər	Nəticələri qiymətləndirmək üçün verilənlərin qeyri parametrik statistik analiz üsullarından istifadə ediləcək.
Aktuallığı	Son illər kimyəvi sintezin inkişafı nəticəsində müxtəlif xəstəliklərin müalicəsində istifadə oluna bilən çoxlu yeni maddələr əldə olunmuşdur [4,6], lakin onların bəzisinin istifadəsi yüksək toksiklik səbəbindən məhdudlaşır. Məsələn tibbin ön planında duran onkoloji xəstəliklərin

	<p>müalicəsində yeni kimyəvi maddələrə kəskin ehtiyac var.</p> <p>Bu günki gün onkoloji xəstəliklərin kimyaterapiyasında istifadə edilən preparatlar arasında, platin törəmələri effektiv sayılır. Amma təəssüf ki, bunlar yüksək effektivliklə yanaşı, yüksək toksikliyə də malikdir. Buna görə alimlərin diqqəti platin qrupu metallarından olan digər metalların kompleks birləşmələrinin axtarışına yönəlib. Daha effektiv - palladium birləşmələri hesab olunur. Palladium birləşmələrinin ifadə olunmuş şişəleyhinə təsiri var və orqanizmə az toksiki təsir göstərir. Ədəbi məlumatlardan bilinir ki, palladiumun 24 birləşməsi bioloji aktivliyin müəyyən olunması testini uğurla keçib. Təyin olunub ki, palladiumun stabil kompleks birləşmələri palladiumun hüceyrə hədəfinə çatdırılmasını təmin edirlər. Hüceyrəyə düşdükdən sonra, palladium müəyyən hüceyrədaxili strukturlarla birləşir və şiş hüceyrələrinin artmasının və metastazın qarşısını alır. Professor Yefimenko İ.A. – nın rəhbərliyi altında sintez olunmuş palladiumun Efazol (palladium duzu və efedrin) və Morfozol (palladiumun asidokompleksi $(C_5H_{12}NO)_2[Pd Cl_4]$) birləşmələri onkologiyada yeni nəsil kanserostatik, immunomodulyator, radioprotektor vasitə kimi istifadə etmək üçün perspektiv sayılır .</p> <p>ATU ETM – in professoru X. Həsənov tərəfindən palladium və meksidol əsasında yeni kompleks birləşmə sintez olunub. Guman edilir ki, bu birləşmə onkoloji xəstəliklərin müalicəsində şişəleyhinə və radioprotektiv təsir göstərə bilər. Buna görə biz bu maddənin birinci növbədə toksikliyinə və radioprotektiv xüsusiyyətlərini öyrənib, yeni törəmələrin müalicəsində istifadə oluna biləcək yeni farmakoloji vasitə kimi növbəti sınaqlardan keçməyə təqdim edə bilərik.</p>
<p>Vəzifələr</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kəskin toksikliyi təyin etmək: LD₅₀ və LD₁₀₀ 2. Subxronik toksikliyin təyin etmək 3. Xroniki toksikliyi təyin etmək 4. Radioprotektiv xüsusiyyətini təyin etmək 5. Yeni birləşmənin fonunda çəkinin dəyişməsi, tük örtüyünün vəziyyəti, qida və su gəbulunun dəyişməsini təyin etmək.

<i>Orijinallıq (yeniliyi)</i>	İndiyə gədən palladium birləşmələri olan preparatlar hazırlanıb, kliniki sınaqdan uğurla keçib və hal hazırda tibbdə tətbiq edilir [4,6,7]. Buna sübut kimi ədəbiyyatda göstərilən çoxsaylı preparatlar var (Efazol, Morfozol və s.) Bizim tədqiq etdiyimiz, ATU ETM – in professoru X. Həsənov tərəfindən palladium və meksidol əsasında sintez olunmuş yeni kompleks birləşmənin zəif toksik təsiri və yüksək radioprotektiv xüsusiyyəti var.
<i>Gözlənilən nəticələr və onların elmi-praktik əhəmiyyəti</i>	Az toksikli və radioprotektiv xüsusiyyətli şişəleyhinə preparat növbəti sınaqları keçmək üçün təklif oluna bilər.
<i>Maddi və texniki imkanlar</i>	ATU ETM – in maddi və texniki bazasından istifadə ediləcəkdir. Çin istehsalı olan Auto Hematology Analyzen Ratyo RT - 7600, 2019 il. FP - 9019 və StatFax (Fin) və chem.-well (Almaniya) analizatorları
<i>Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi yer</i>	Bir müəssisə
<i>İşə başlama vaxtı</i>	2018
<i>İşin bitirmə vaxtı</i>	2022
<i>İşin müddəti</i>	4 il
<i>İşin mərhələləri</i>	2018-2019 il elmi ədəbiyyatla iş, dissertasiya işinin mövzusunun təsdiqi; 2019-2020 il – informatika, ingilis dili fənnindən təşkil olunmuş dərslərdə iştirak etmək; - 1 seriya eksperimentlərin qoyulması; - Elmi ədəbiyyatla iş; - Elmi tədqiqatların nəticələrinin jurnal və konfrans materiallarında məqalə və tezis şəklində dərc olunması; - Namizəd minimumların verilməsi; 2020-2021 il – ikinci seriya eksperimentlərin qoyulması; - Elmi ədəbiyyatla iş; - Nəticələrin jurnal və konfransiya materiallarında; məqalə və tezis şəklində dərc olunması; 2021-2022 il – eksperimentlərin davamı; - Elmi ədəbiyyatla iş; - Elmi tədqiqatların nəticələrinin jurnal və konfrans

	<p>materiallarında məqalə və tezis şəklində dərc olunması;</p> <p>- Disserasiyanın tərtibatı və müdafiyyəsi.</p>
Ədəbiyyat	<ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="565 296 1424 583">1. Əliyev C.Ə., Rəhimzadə S.E., Məlikova L.A., Mansurov E.B. III С mərhələli süd vəzi xərçəngində I xətt gemitabin+sisplatin və Antrasiklin±taksan tərkibli neoadyuvant polikimyaterapiyanın yaxın və uzaq nəticələri süd vəzi xərçənginin proqnostik və prediktiv təsnifatı, fərdiləşmiş müalicə// Azərbaycan onkologiya jurnalı, 2019, N1, s.22-31 <li data-bbox="565 594 1424 1052">2. Антошина Е.Е., Горькова Т.Г., Кобляков В.А., Столяров И.П., Труханова Л.С. Изучение противоопухолевой активности цисплатина и аллильных комплексов палладия с гетероароматическими лигандами на модели перевиваемой опухоли матки мышей// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 11 С.422-424;URL:http://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=10510 (дата обращения: 24.05.2018). <li data-bbox="565 1062 1424 1856">3. Багиров И.М., Гасымов Ш.Г., Ахундов Р.А., Гасанов Х.И. <u>Биологически активные комплексы палладия (ii) с 3-окси-6-метил-2-этилпиридином /</u> В сборнике: Онкология - XXI век. материалы XXIII Международной научной конференции по онкологии; IX Итало-российской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии; XXIII Международной научной конференции «ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ – XXI ВЕК» . 2019. С. 35-37.Антошина Е.Е., Горькова Т.Г., Кобляков В.А., Столяров И.П., Труханова Л.С. Изучение противоопухолевой активности цисплатина и аллильных комплексов палладия с гетероароматическими лигандами на модели перевиваемой опухоли матки мышей// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 11 С.422-424;URL:http://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=10510 (дата

- обращения: 24.05.2018).
4. Ефименко И.А., Курбакова А.П., Иванова Н.А., Ревазова Ю.А., Грап С.Р., Трещалин И.Д., Бодягин Д.А., Кримкер В.М. Соединения на основе палладия и производных ароматических аминов и способ их получения. // <http://www.findpatent.ru/patent/202/2022968.html>
© FindPatent.ru - патентный поиск, 2012-2018
 5. Ефименко И.А., Чураков А.В., Иванова Н.А., Ерофеева О.С. некоторые аспекты биологической активности координационных соединений палладия // В книге: Третья Всероссийская научная конференция (с международным участием): "Успехи синтеза и комплексообразования" тезисы докладов. 2014. С. 17.
 6. Кузнецов Н.Т., Ефименко И.А., Иванова Н.А., Ерофеева О.С., Коновалова Н.П., Барчуков В.Г., Барчуков В.В., Петренко Е.Р. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЯ ПАЛЛАДИЯ / Патент на изобретение RU 2613305 С, 15.03.2017. Заявка № 2015132528 от 04.08.2015.
 7. Сорокина Л.Д. ПЛАТИНА, ПАЛЛАДИЙ, ТЕХНЕЦИЙ И ИХ СОЕДИНЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИРАКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ // Forcipe. 2019. Т. 2. № 5. С. 588.
 8. Шпигун Л.К., Старушко Н.В. проточно-инжекционное изучение и аналитическое применение реакции палладия (п) и платины (1у) с хлоридом олова (п) в солянокислых средах // 2003. 2016. № 8 (161). С. 105-108.
 9. Biswas S., Zhu M., Lu L., et al. A palladium(II) complex: Synthesis, structure, characterization, electrochemical behavior, thermal aspects, BVS calculation and antimicrobial activity // Polyhedron. 2013. Vol. 56. P. 211–220.
 10. Fujiwara J., Yamakido M., Fukuoka M. [et al.] Phase II study of irinotecan and cisplatin in patients

	wity small-cell lung cancer / J. Fujiwara, M. Yamakido, M. Fukuoka [et al.] // Proc. ASCO. – 1991. – №10. – P. 189.
Tədqiqatın hazırkı vəziyyəti	Davam edir.
İşlə əlaqədar çap olunan məqalələr	<ol style="list-style-type: none"> 1. International Conference ” Process Management and Scientific Developments”. Birmingham, United Kingdom (Novotel Birmingham Centre, November 14, 2019) – “Study of acute and subchronic toxicity with determination of the cumulated index for a metal-complex compound based on palladium and mexidol” mövzusunda çap olunmuş tezis 2. İmaməddin Nəsiminin 650 illik yubileyinə həsr olunmuş – Doktorantların və gənc tədqiqatçıların XXIII Respublika elmi konfransının materiallarında “Определение острой токсичности нового комплексного соединения палладия с мексидолом” mövzusunda çap olunmuş tezis. Bakı 2019 3. Azərbaycan Tibb Universitetinin 90 illik yubileyinə həsr olunmuş “ТƏБАВƏТİN АКТУАЛ ПРОБЛЕMLƏРİ-2020” mövzusunda beynəlxalq elmi-praktik konqresin materialları, 19-20 dekabr 2020-ci il, Bakı, Azərbaycan – “Vivari şəraitində saxlanılan ağ siçovullarda qanın formalı elementlərinin normal miqdarının və variasiya həddlərinin təyini” mövzusunda tezis 4. Sağlamlıq N1. Bakı 2021 “Онкологические заболевания как медико-социальная проблема” – mövzusunda məqalə 5. Azərbaycan Təbabətinin müasir nailiyyətləri N1, Bakı 2021 – “Современные химиотерапевтические средства и поиск новых высокоэффективных противоопухолевых средств с низкой токсичностью”. mövzusunda məqalə
Abstrakt (Azərbaycanca)	
İşin adı:	“Palladium və meksidol əsasında alınmış yeni kompleks birləşmənin toksikoloji və farmakoloji tədqiqi”

Problem:	Tibbi təcrübədə şişəleyhinə istifadə olunan kimyoterapevtik preparatların əsas təsiri ilə yanaşı, yüksək toksiki təsirə də (hepatotoksik, nefrotoksik, neyrotoksik və s.) malik olduğu və adətən onlara qarşı rezistentlik yarandığı üçün uzun müddətli istifadəsi məhdudlaşır. Ona görə tibb və əczaçılıq elmləri qarşısında duran problemlərdən biridə az toksiki, lakin yüksək etiotrop təsirə malik olan preparatları hazırlamaqdır.
Məqsəd:	Palladium və meksidol əsasında alınmış yeni kompleks birləşmənin toksiklik səviyyəsini və radioprotektiv qabiliyyətini təyin etmək.
Material və metodlar:	Eksperimentdə istifadə olunan heyvanlar 3 seriyaya bölünüb. 1 seriya - kəskin toksikliyin təyini (7 qrup) – hər iki cinsdən olan 130 siçan və 140 siçovul, 2 seriya – subxronik toksiklik təyini, 15 erkək siçovul 3 seriya – xroniki toksiklik təyini (3 qrup) 110 erkək siçovul 4 seriya – radioprotektor qabiliyyətinin təyini (3 qrup) 50 erkək siçovul
Əsas qiymətləndirmə kriteriyaları:	LD50, qan göstəriciləri təyini
Əlavə qiymətləndirmə kriteriyaları:	Heyvanların ümumi vəziyyəti: çəki, tük örtüyünün vəziyyəti və s.
Açar sözlər:	Palladiumun kompleks birləşmələri, kəskin toksiklik, subxronik toksiklik, xroniki toksiklik, radioprotektor xüsusiyyət
İşin növü və dizaynı:	Eksperimental
Abstract (in english)	<p>In recent years, many new compounds have been obtained that can be used in the treatment of various diseases. However, the use of some of them is limited due to their high toxicity. For example, currently an urgent need exists for new chemicals in the treatment of oncological diseases that are at the forefront of medicine.</p> <p>Platinum derivatives are considered the most effective drugs among the ones currently used in the chemotherapy of oncological diseases. On the other hand, they are not only highly effective, but also highly toxic. Therefore, the</p>

	<p>attention of scientists has focused on the searching for complex compounds of other metals from the platinum metals group. Palladium complexes are considered more effective. Palladium complexes have a pronounced anti-tumor effect and are less toxic to the body. It is known from literary sources that 24 complexes of palladium have successfully passed the biological activity test. It has been determined that the stable complexes of palladium ensure the delivery of palladium to the cell target. After palladium enters the cell, it combines with certain intracellular structures and prevents growth of tumor cells and metastasis. The compounds of palladium Efazol (palladium salt and ephedrine) and Morphozole (palladium acid complex (C₅H₁₂NO)₂ [Pd Cl₄]) synthesized under the guidance of Professor Yefimenko I.A. are considered perspective for the use of a new generation carcinostatic, immunomodulatory and radioprotective agent in oncology.</p> <p>A new complex based on palladium and mexidol was synthesized by Kh. Hasanov, professor of the Scientific Research Center of Azerbaijan Medical University. It is believed that this compound can have anti-tumor and radioprotective effects in the treatment of oncological diseases. Therefore, after the toxicity and radioprotective properties of this substance being studied, we can submit it for further testing as a new pharmacological agent that can be used in the treatment of new derivatives.</p>
Name of study:	"Toxicological and pharmacological study of a new complex compound based on palladium and mexidol"
Background:	One of the challenges facing medicine is the development of new drugs with less toxicity, but with high etiotropic activity
Objective:	to determine the level of toxicity and radioprotective ability of the new complex based on palladium and mexidol
Material and methods (patient groups and interventions):	The animals used in the experiment were divided into 3 series. Series 1 - determination of acute toxicity (7 groups) - 130 mice and 140 rats of both sexes. Series 2 - determination of subchronic toxicity, 15 male

	rats Series 3 - determination of chronic toxicity (3 groups) 110 male rats Series 4 - determination of radioprotective ability (3 groups) 50 male rats
Primary outcome:	LD50, determination of blood counts
Secondary outcome:	General condition of animals: weight, condition of fur, etc.
Key words:	Palladium mexidol complex, acute toxicity, subchronic toxicity, chronic toxicity, radioprotective properties
Study type and design:	Experimental