

В. Х. Хавинсон<sup>1,2</sup>, Б. И. Кузник<sup>3</sup>, Г. А. Рыжак<sup>1</sup>

## ПЕПТИДНЫЕ БИОРЕГУЛЯТОРЫ — НОВЫЙ КЛАСС ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

### Сообщение 2. Результаты клинических исследований

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии; 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru; <sup>2</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; <sup>3</sup> Читинская государственная медицинская академия, 672000 Чита, ул. Горького, 39; e-mail: bi\_kuznik@mail.ru

В обзоре обобщены результаты многолетних исследований авторов по клиническому изучению эффективности лекарственных препаратов — пептидных биорегуляторов (Тималин, Тимоген, Вилон, Эпиталамин, Простатилен, Кортексин, Ретиналамин) для профилактики заболеваний и лечения людей разного возраста. Особое внимание в работе уделено анализу использования пептидных биорегуляторов в качестве геропротекторов.

**Ключевые слова:** пептидные биорегуляторы, геропротекторы, возрастная патология, старение

В предыдущем сообщении показано, что пептидные биорегуляторы обладают широким спектром действия и проявляют свойства, присущие геропротекторам. Их влияние охватывает все защитные системы организма: врожденный и адаптивный иммунитет, систему гемостаза, калликреинкининовую систему, ПОЛ и антирадикальную защиту. Кроме того, они обладают мощным антистрессорным эффектом [62]. Е. И. Чазов [78] считает, что защитные системы организма являются теми мишенями, на которые должен быть направлен поиск новых эффективных лекарственных средств. Аналогичного мнения придерживался И. П. Ашмарин [3], который указывал, что перспективным направлением в клинической медицине является изучение коротких пептидов.

В настоящем сообщении представлены результаты клинического применения пептидных биорегуляторов, в том числе у людей пожилого и старческого возраста. Обзор включает источники литературы, в которых имеются указания на соблюдение этических принципов, предъявляемых Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.).

### ТИМАЛИН

Тималин — препарат полипептидной природы, выделенный из тимуса животных [31, 32, 37]. Препарат восстанавливает нарушенную иммунную реактивность (регулирует количество и соотношение *T*- и *B*-лимфоцитов и их субпопуляций, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз), стимулирует процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения, а также улучшает течение процессов клеточного метаболизма. Препарат способствует увеличению средней продолжительности жизни [62]. Тималин разрешен МЗ СССР к медицинскому применению приказом № 1108 от 10.11.1982 (Рег. № 82/1108/8).

Впервые в клинической практике Тималин был применен у 150 больных с хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями, сопровождающимися значительным угнетением *T*-клеточного иммунитета и процессов регенерации тканей. Введение Тималина полностью восстанавливало количество и функциональную активность *T*-лимфоцитов, способствовало снижению до нормы *B*-лимфоцитов, что коррелировало с улучшением состояния больных и активизацией репаративных процессов [53, 55]. В дальнейшем Тималин был использован более чем у 550 больных с разными острыми и хроническими заболеваниями костей и мягких тканей. Выраженный клинко-иммунный эффект, характеризующийся восстановлением до нормы клеточного и гуморального иммунитета, а также процессов регенерации, отмечен у 79% больных. У большинства из них наблюдали увеличение числа *T*-лимфоцитов, усиление реакции бласттрансформации и торможения миграции лейкоцитов с конканавалином А и фитогемагглютинином, а также реакции гиперчувствительности за-

медленного типа на туберкулин [55], что указывает на повышение функции *T*-системы иммунитета.

Применение Тималина на протяжении 4–6 дней у больных с рожистым воспалением приводило к улучшению состояния: исчезновение симптомов интоксикации и нормализация температуры наступали на 3–4 дня раньше, чем в контрольной группе, получавшей общепринятое лечение. Независимо от формы заболевания, на 3–4 дня раньше исчезали боли, отек и эритема. На 4–5 дней сокращались сроки нормализации СОЭ и на 5–6 дней — продолжительность пребывания в стационаре. Одновременно у больных нормализовалось содержание *T*- и *B*-лимфоцитов и состояние системы гемостаза. Следует отметить, что при применении Тималина ни в одном случае не наблюдали рецидивов рожистого воспаления, в то время как без его применения число повторных заболеваний у ряда больных достигало 10 и более [41].

Применение Тималина в течение 5–10 сут для лечения взрослых и детей с менингококковой инфекцией способствовало нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, цереброспинальной жидкости, гемограммы и коагулограммы, а также содержания *C*-реактивного белка. Клинически у больных быстро проходила интоксикация, прекращалась рвота, нормализовалась температура, исчезала геморрагическая сыпь и не выявлялись менингеальные синдромы. В группе больных, получавших Тималин, ни в одном случае не наблюдали осложнений и остаточных явлений, в то время как среди 28 больных, не получавших препарат, осложнения выявлены у шести пациентов [22]. Хорошие результаты получены при лечении больных брюшным тифом: после применения Тималина у них в среднем на 8 дней раньше исчезала лихорадка, число рецидивов снижалось в 3,7 раза и уменьшались сроки пребывания в стационаре в среднем на 5 дней [4].

Результаты клинических исследований свидетельствуют об эффективности применения Тималина в акушерской практике. Так, у женщин с перенашиванием беременности при приеме Тималина по 10 мг в течение 3–4 дней наступала активация иммунной системы, что приводило к увеличению числа *T*- и *B*-лимфоцитов при одновременном снижении уровня *IgG* и *IgM*. Клинически эффект применения Тималина при перенашивании беременности заключался в следующем: самостоятельно вступили в роды 56 % женщин, общая продолжительность родов была в среднем на 2 ч меньше, чем в контрольной группе. Использование Тималина

привело к значительному снижению частоты асфиксии плода в родах — в 2,4 раза, патологической кровопотери — в 1,5 раза реже, чем в контрольной группе. У рожениц, получавших Тималин, послеродовых септических заболеваний зарегистрировано не было, гипогалактия встречалась в 1,3 раза реже, чем в контрольной группе [16, 22]. При анемии беременных введение Тималина по 10 мг внутримышечно в течение 5–7 дней приводило к увеличению содержания ретикулоцитов в 2,7 раза (в контрольной группе при общепринятой терапии — в 1,5 раза) [13].

Использование Тималина у детей со средне-тяжелой формой острой пневмонии в возрасте от 1 мес до 3 лет приводило к увеличению числа *T*-лимфоцитов в среднем в 2 раза. Одновременно отмечали снижение концентрации *IgG* и повышение *IgA* [24]. В этой группе детей уменьшалась длительность интоксикации, быстрее восстанавливался аппетит, раньше исчезал кашель и нормализовалась температура. Сроки пребывания в стационаре детей, получавших Тималин, по сравнению с контрольной группой уменьшались на 31,4 %.

Позитивные результаты получены при лечении грудных детей с тяжелыми и крайне тяжелыми формами острой пневмонии: у них наблюдали нормализацию числа *T*- и *B*-лимфоцитов, тогда как уровень *IgG* оставался повышенным в 1,5, а *IgA* — почти в 3 раза. Терапия Тималином у таких детей была эффективна во всех без исключения случаях: в 80 % случаев отмечался хороший результат, в 20 % случаев — удовлетворительный. Длительность пребывания больных в стационаре в контрольной группе (не получавшей препарат) составила в среднем 30 сут, у детей, получавших Тималин с первых дней заболевания, — 20 сут [22].

Результаты применения Тималина на протяжении пяти дней у 85 детей с бронхиальной астмой зависели от формы, степени тяжести и длительности заболевания. Так, у 91 % детей с atopической бронхиальной астмой при применении Тималина в периоде между приступами отмечен положительный эффект: стойкое улучшение заболевания выявлено у 77 % детей, кратковременное — у 13,3 %; при применении Тималина в период приступа atopической бронхиальной астмы стойкое улучшение отмечали у 81 % детей, кратковременное — у 14,2 %. При легком течении заболевания улучшение наступало у всех детей [22, 43]. Следует отметить, что через 2 нед после применения Тималина у детей с бронхиальной астмой в значительной сте-

пени нормализовались показатели клеточного и гуморального иммунитета, завершено фагоцитоза, свертывания крови и фибринолиза. Одновременно при этом повышалось содержание *IgE*, хотя новых явлений аллергии не происходило.

У 180 детей 3–6 лет и у 150 взрослых Тималин был применен в экстремальных условиях Забайкалья для профилактики ОРВИ и обострений хронической неспецифической болезни легких (ХНЗЛ). Детям препарат вводили внутримышечно по 2–2,5 мг 1 раз в сутки в течение 2–3 дней, взрослым — по 5 мг в течение 3 дней. В первые 6 мес среди детей, получавших Тималин, число случаев ОРВИ снизилось более чем в 4 раза, в течение 1 года — в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что дети, которым вводили Тималин, переносили ОРВИ значительно легче. У них не было выраженных явлений интоксикации, высокой температуры и отсутствовали осложнения. У взрослых после применения Тималина обострения ХНЗЛ на протяжении года отмечали в 3 раза реже, чем среди больных контрольной группы [14].

Изучение эффективности Тималина в противоэпидемической практике показало, что даже однократное введение 5 мг препарата пациентам обеспечивает в первые 1,5–2 мес снижение инфекционной заболеваемости в 1,6 раза, а трудопотерь — в 2,2 раза [12]. При этом наиболее значительно (в 3,5–4 раза) уменьшается частота развития пневмоний и ОРВИ. При увеличении дозы Тималина до 10 мг при условии проведения вакцинации против гриппа или менингококковой инфекции эффект был существенно выше — доля болеющих уменьшалась в 6,5, а кратность поражений в 9,3 раза [22].

Тималин был применен у больных раком молочной железы, тела матки, легкого, желудка и других локализаций [56]. Большинство пациентов подвергались лучевой или химиотерапии по стандартным схемам. Перед применением Тималина все больные были разделены на три группы. 1-ю группу (20 человек) составили пациенты со стойкой лейкопенией, развившейся после лучевой или химиотерапии. Применение известных стимуляторов лейкопоза оказалось неэффективным. 2-ю группу составили 28 больных, которым ранее не удавалось провести полный курс химиотерапии из-за быстрого снижения числа лейкоцитов и лимфоцитов в крови. В 3-ю группу вошли 38 больных, у которых после химиотерапии резко снизилось количество лейкоцитов и лимфоцитов. У этой ка-

тегории Тималин применяли для восстановления лейкопоза. Больным 1-й группы Тималин вводили по 10 мг ежедневно в течение 10–15 сут (100–150 мг на курс); 2-й группы — по 10 мг 2 раза в сутки в течение 15–20 сут (300–400 мг на курс); 3-й группы — по 10–20 мг в течение 5–10 сут (100–200 мг на курс). Больные 2-й группы одновременно получали химиотерапевтические средства по стандартным схемам.

У больных 1-й группы в результате лечения Тималином достоверно увеличивалось в крови количество лимфоцитов, преимущественно за счет *T*-лимфоцитов. При этом возрастало и общее содержание лейкоцитов. Только у 4 пациентов увеличение числа указанных клеток было незначительным. В ходе одновременного применения Тималина и химиотерапии у больных 2-й группы не наблюдали достоверного снижения количества лейкоцитов и лимфоцитов в крови. Был обнаружен отчетливый защитный эффект препарата в отношении этих клеток. Клинически у больных отмечали уменьшение симптомов интоксикации, которые во время предыдущих курсов химиотерапии были резко выражены. Только 4 пациента отказались от дальнейшего проведения химиотерапии в связи с развитием интоксикации и слабости. В целом клиническая эффективность применения Тималина у больных 2-й группы составила 82,7%. После лечения препаратом у больных 3-й группы было обнаружено достоверное увеличение количества лейкоцитов, *T*- и *B*-лимфоцитов. Практически все показатели находились в пределах физиологической нормы. У больных улучшалось самочувствие, исчезали симптомы интоксикации, повышался мышечный тонус и улучшался аппетит. Таким образом, применение Тималина после химиотерапии оказалось высокоэффективным (отмечено клиническое улучшение в 91,3% случаев).

Тималин применяли также у 159 онкологических больных, получавших лучевую терапию (болезнь Ходжкина — 37, рак легкого — 80, рак молочной железы — 42). Облучение пациентов с болезнью Ходжкина выполняли по радикальной программе. 1-ю группу обследуемых составили 5 человек, которым введение Тималина начинали через 2–4 дня после окончания облучения. Препарат вводили ежедневно внутримышечно по 10 мг 2 раза в день в течение 5 сут. 2-ю группу составили 9 пациентов, которые получали Тималин в середине курса лучевой терапии по 10 мг однократно ежедневно в течение 10 сут. 18 человек с аналогичной тяжестью заболевания и лучевой терапи-

ей составили контрольную группу. В 3-ю группу вошли 5 больных, которые получали Тималин в отдаленные сроки после окончания лучевой терапии (спустя 1–3 мес). Этим пациентам препарат назначали ежедневно по 10–20 мг в течение 5–10 сут. Отдельную группу составили 8 пациентов с болезнью Ходжкина, у которых при проведении или после лучевой терапии возникло инфекционное (вирусное) осложнение — опоясывающий герпес, в связи с чем им также назначали Тималин. 13 больных с опоясывающим герпесом, возникшим при проведении лучевой терапии, составили контрольную группу.

Лучевую терапию 71 больного раком легкого I–III стадии осуществляли в качестве компонента комбинированного лечения. Тималин был применен у 38 больных. 29 человек получали препарат после окончания лучевой терапии по 10 мг внутримышечно 1–2 раза в сутки в течение 3 дней до операции и затем в течение 10 дней после нее. 33 пациента с тем же диагнозом составили контрольную группу. Иммунологическое исследование крови проводили после окончания лучевой терапии и через 12–14 дней после операции. 9 человек получали Тималин в ходе послеоперационного облучения в первую и последнюю декаду лучевой терапии по 10 мг внутримышечно 1–2 раза в сутки (200–400 мг на курс). Иммунологическое исследование у них проводили до и после лучевой терапии.

Лучевую терапию 42 больных раком молочной железы II–III стадии осуществляли также в качестве этапа комбинированного лечения. Тималин был применен у 26 больных. 12 человек получали Тималин после окончания лучевой терапии ежедневно однократно по 5–10 мг внутримышечно в течение 5–10 сут (50–100 мг на курс лечения). Семь пациентов получали препарат в середине курса (по 10 мг в течение 5–10 дней) и последние 5–10 дней (по 10 мг) предоперационной лучевой терапии. Иммунологическое исследование у них проводили до и после лучевой терапии. Семи пациентам Тималин назначали в отдаленные сроки после проведения лучевой терапии (спустя 2–6 мес) в связи с развитием у них стойкой лейкопении и лимфопении, не поддающейся коррекции другими лекарственными средствами. Тималин вводили внутримышечно ежедневно по 5–10 мг в течение 10 сут.

Тотальное облучение лимфатических коллекторов приводило к резкому снижению всех показателей иммунитета. Так, общее количество лимфоцитов в крови уменьшилось в 6,1 раза,

E-РОК — в 12,6, Eа-РОК — в 12,7, CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов — в 30,0, CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов — в 8 раз. Применение Тималина способствовало достоверному увеличению количества лимфоцитов и T-клеток, а также индекса CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, что указывает на восстановление соотношения субпопуляций T-лимфоцитов. Введение Тималина пациентам с болезнью Ходжкина на фоне лучевой терапии (2-я группа) не только предотвратило снижение количества лимфоцитов в крови, но и способствовало их достоверному увеличению в 1,5 раза. В то же время, у пациентов контрольной группы количество лимфоцитов снизилось в 2,2 раза. Применение Тималина у пациентов с болезнью Ходжкина в отдаленные сроки после облучения (3-я группа) способствовало достоверному увеличению количества лимфоцитов в 1,3 раза. Следует отметить, что введение ранее этим пациентам других лекарственных средств было неэффективным.

Существенный интерес представляют результаты применения Тималина у пациентов с болезнью Ходжкина, у которых проведение лучевой терапии было осложнено возникновением опоясывающего герпеса. При лечении Тималином продолжительность развития первичного очага на коже и слизистой оболочке у больных составила  $4,9 \pm 0,6$  дня, в то время как в контрольной группе —  $11,8 \pm 2,1$  дня. Длительность течения герпетической инфекции у больных, получавших Тималин, составила  $14,2 \pm 2,3$  дня, в то время как в контрольной группе —  $18,7 \pm 2,7$  дня. Таким образом, применение Тималина у пациентов с болезнью Ходжкина и опоясывающим герпесом в значительной степени сокращало длительность течения инфекции.

Применение Тималина у больных раком легкого сопровождалось улучшением самочувствия после операции, нормализацией температуры тела, повышением мышечного тонуса. Только у одного больного из 29 после операции возникло осложнение — мелкоочаговая пневмония (продолжительность 12 дней), тогда как в контрольной группе инфекционные осложнения развились у 5 из 33 больных с продолжительностью течения заболевания до 22 дней.

Применение Тималина у онкологических больных на фоне лучевой терапии позволило полностью провести запланированный курс облучения. У 5 из 18 контрольных больных (2 — рак легкого, 3 — рак молочной железы) лучевая терапия была прервана в середине курса облучения в связи с развитием осложнений (лейкопения, ухудшение самочувствия).

Введение Тималина онкологическим больным способствовало достоверному увеличению количества лимфоцитов, *T*-лимфоцитов и «активных» *T*-лимфоцитов в крови. Кроме того, у пациентов с опухолью молочной железы после иммунокоррекции улучшалась функциональная активность *T*-клеток и восстанавливалась интенсивность реакций клеточного иммунитета.

Введение Тималина больным раком молочной железы в отдаленные сроки после облучения вызывало достоверное увеличение количества лейкоцитов в крови в 1,3 раза. Показатели клеточного иммунитета после применения препарата практически нормализовались.

В результате проведенного исследования было установлено, что лучевая и химиотерапия приводят к значительному снижению показателей иммунитета у онкологических больных. Применение Тималина уменьшает частоту инфекционных осложнений, способствует более быстрой их ликвидации и восстанавливает иммунную реактивность организма [56].

Тималин применяли для профилактики разных заболеваний, связанных с наличием иммунодефицитов. С этой целью препарат назначали группе лиц 70–88 лет с частыми обострениями гнойно-воспалительных заболеваний и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) для коррекции иммунной реактивности. После курсового применения Тималина у таких людей увеличивалась функциональная активность *T*-лимфоцитов, нормализовались или имели тенденцию к нормализации основные показатели коагулограммы. Следует отметить, что в дальнейшем эти люди значительно реже болели ОРВИ, у них не наступало обострение хронических процессов и намного выше, чем до лечения, был мышечный тонус [56].

О. В. Коркушко и соавт. [18] провели лонгитудинальное клиническое исследование по изучению геропротекторного действия Тималина у людей с проявлениями ускоренного старения. Под наблюдением находились 106 пациентов с ИБС, средний возраст  $69 \pm 2$  года, 58 из которых получали Тималин в дозе 10 мг внутримышечно через 2–3 сут, пять инъекций на курс, интервалы между курсами 5–6 мес. Кроме того, у каждого больного было обнаружено более трех признаков ускоренного старения (нарушения липидного спектра крови, снижение толерантности к углеводам, функции половых желез и обезвреживающей функции печени, остеопороз, снижение умственной и физической работоспособности). За период наблюдения, длив-

шегося 30 мес, больные получали по шесть курсов лечения Тималином. Уже после первого курса на 14 % повышалась мощность пороговой физической нагрузки, у 53 % больных повышался уровень максимального потребления кислорода во время пороговой нагрузки (у пациентов контрольной группы, получавших общепринятое лечение, только в 7 % случаев). При этом отмечено повышение интенсивности тканевого дыхания и улучшение доставки кислорода к периферическим тканям. У большинства больных с дислипидемией снижился уровень холестерина и индекса атерогенности. Важно отметить, что у больных с нормальными значениями индекса атерогенности препарат не оказывал влияния на липидный спектр. Показатели толерантности к углеводам нормализовались у 46 % пациентов (в контрольной группе только у 14 % больных). Одновременно под действием Тималина существенно снижалась концентрация ЦИК у пациентов с исходно повышенными показателями, что важно для снижения риска повреждения сосудистой стенки у больных с ИБС. Следует подчеркнуть, что ни у одного больного за период наблюдения не ухудшилось субъективное состояние (в контрольной группе — у 50 % обследованных), не зарегистрированы новые случаи развития ИБС и гипертонической болезни, повысилось качество жизни, а смертность в группе больных, получавших Тималин, составила 6,6 % (в контрольной группе — 13,6 %). При этом наблюдали существенное уменьшение функционального возраста сердечно-сосудистой системы на  $6,5 \pm 2,7$  года, что свидетельствует о выраженном геропротекторном действии Тималина.

Клинические исследования, проведенные с участием нескольких тысяч больных (в том числе по программе Главного военно-медицинского управления МО РФ), свидетельствуют о высокой эффективности применения Тималина у взрослых и детей как для терапии, так и для профилактики заболеваний, сопровождаемых вторичными иммунодефицитами [25, 30, 57]. Кроме того, Тималин может быть использован как геропротектор для повышения качества жизни людей пожилого и старческого возраста и увеличения периода активного долголетия.

## ТИМОГЕН

Тимоген — синтетический дипептид глутамил-триптофан [33, 65, 81]. Препарат регулирует реакции клеточного, гуморального иммунитета и

неспецифическую резистентность организма, стимулирует процессы регенерации в случае их угнетения и улучшает течение процессов клеточного метаболизма. Препарат усиливает процессы дифференциации лимфоидных клеток, индуцируя экспрессию дифференцировочных антигенов на лимфоцитах, и нормализует количество *T*-хелперов, *T*-супрессоров и их соотношение [62]. Тимоген разрешен МЗ СССР к медицинскому применению приказом № 250 от 19.06.1990 (Пер. № 90/250/1).

Тимоген применяли у пациентов с хроническими заболеваниями печени и хороший эффект получен у  $2/3$  больных. У них отмечали уменьшение признаков гепатоцеллюлярной недостаточности, исчезала слабость, головная боль, нормализовался сон, ослабевали боли в правом подреберье, уменьшалась активность аминотрансфераз и содержание билирубина в крови [34, 56].

Тимоген применяли в течение 5 сут у 65 больных вирусным гепатитом *A* и тифопаратифозными заболеваниями, а также микст-инфекциями, как в остром, так и реконвалесцентном периодах. При всех указанных состояниях было отмечено позитивное влияние препарата: у больных вирусным гепатитом *A*-микст наблюдали более быстрое (на 4–7 дней) купирование желтухи, нормализацию аппетита и функции печени, что приводило к сокращению сроков лечения на 7–10 дней. У части больных вирусным гепатитом *A* + тифопаратифозными заболеваниями после лечения Тимогеном пигментный криз наступал значительно быстрее, после чего раньше происходило выздоровление и нормализация биохимических показателей [34].

В. Х. Хавинсон и соавт. [34] применяли Тимоген внутримышечно или интраназально в течение 5 сут у больных с активными и регрессивными формами лепры; в группе пациентов с нейротрофическими язвами Тимоген применяли в виде местных обкалываний язвенных дефектов. При лечении препаратом отменяли терапию антибиотиками и гормональными средствами. После окончания курса лечения в группе больных лепрой в активной стадии клинически и морфологически никаких изменений не отмечали. Между тем, уже через месяц появились первые признаки регрессии, снизилась интенсивность кожных поражений, наметилась тенденция к уменьшению их площади. Патогистологическое исследование подтвердило общую тенденцию к улучшению, однако отмечали явную зависимость скорости нарастания изменений от типа лепры и активности процесса. Через 3

мес у всех больных были зарегистрированы наиболее выраженные признаки регресса кожных проявлений — значительное уменьшение инфильтратов, лепром, бляшек, папул. Через 6 мес после терапии обнаружены выраженные явления регресса. У больных практически полностью исчезали подкожные инфильтраты, резко уменьшалась площадь пятен, а величина зон просветления кожных элементов значительно возрастала.

Е. А. Жук и В. А. Галенок [15] применяли Тимоген для лечения сахарного диабета (СД) 1-го типа для устранения клинических проявлений вторичного иммунодефицита: пациентам вводили внутримышечно по 100 мкг препарата в течение 5–7 дней, в последующем его вводили с интервалом в 7–10 дней в течение 2 мес. Эффективность терапии по клиническим признакам составила 94,4% случаев, по лабораторным — 83,3%. Авторы рекомендуют через каждые 2–3 мес проводить повторные курсы терапии под контролем иммунограммы.

Тимоген применяли у детей с хроническим персистирующим гепатитом *B* в течение 3 сут. Через 10 дней курс лечения проводили повторно. При этом улучшалось общее самочувствие, повышался аппетит, нормализовался пигментный обмен. Приблизительно у  $2/3$  больных отмечались положительные сдвиги в иммунограмме и до нормы снижался уровень лактатдегидрогеназы. Однако максимальный эффект при использовании Тимогена был обнаружен в группе больных, не имеющих проявлений аутоиммунного компонента. У этих пациентов на протяжении 6 мес (срок наблюдения) не выявлялось рецидивов [34].

Известно, что причина бесплодия может заключаться в иммунобиологической несовместимости супружеских пар. Для устранения указанных нарушений был применен Тимоген, который назначали мужчинам по 100 мкг, а женщинам — по 50 мкг один раз в 3 дня (на курс — 10 инъекций). В результате проводимого лечения функциональное состояние иммунной системы нормализовалось, что позволило в дальнейшем переходить к следующему этапу лечения иммунобиологической несовместимости супружеских пар. Применяемая терапия привела к наступлению беременности у 33 из 80 женщин, получавших Тимоген [80]. Хорошие результаты получены при использовании Тимогена более чем у 100 женщин с анемией беременных. После применения препарата содержание ретикулоцитов у женщин увеличилось в 3,1 раза, нормализовались показатели адаптивного и врож-

денного иммунитета, а также уменьшалась интенсивность внутрисосудистого свёртывания крови. Дети, рожденные от матерей, получавших Тимоген, реже страдали гипоксией в родах и асфиксией при рождении и имели более высокую оценку по шкале Апгар [13, 34].

Установлена эффективность интраназального применения Тимогена у взрослых (в том числе и лиц пожилого возраста) и детей для профилактики гриппа и ОРВИ: заболеваемость снижалась в 3–4 раза, а число токсических форм гриппа уменьшалось более чем в 30 раз [22, 34].

Таким образом, результаты клинического изучения свидетельствуют о высокой эффективности применения Тимогена при заболеваниях разного генеза, в том числе и у лиц пожилого и старческого возраста [22, 66]. При этом в подавляющем большинстве случаев не только улучшалась клиническая картина заболевания, но и отмечалось снижение числа рецидивов и значительно сокращались сроки пребывания больных в стационаре.

## ВИЛОН

Вилон — синтетический дипептид лизил-глутаминовая кислота — стимулирует процессы регенерации тканей, синтез тканеспецифических белков, пролиферативную и метаболическую активность клеток, ускоряет заживление ран, активизирует функции клеток соединительной ткани, эндотелиоцитов, макрофагов и лейкоцитов в очаге повреждения, обладает антиоксидантным, иммуностимулирующим и антистрессорным свойствами [62, 72]. Вилон рекомендован для клинического изучения (разрешение на проведение клинических испытаний № 4 Департамента государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2002 г.).

Введение Вилона больным с разными формами туберкулёза легких, сопровождающихся бактериовыделением и распадом ткани, стимулировало заживление каверн. Одновременно при этом в периферической крови увеличивалось количество лимфоцитов, несущих маркеры  $CD4+$  и уменьшалось число  $CD8+$ . После длительного применения Вилона у больных туберкулёзом наблюдали ускорение процесса заживления каверн, улучшение иммунных показателей и сокращение сроков лечения [77].

Включение Вилона в комплексную терапию больных с рожистым воспалением привело к зна-

чительному улучшению результатов лечения. Так, у них на 1,5 дня раньше исчезали симптомы интоксикации и нормализовалась температура тела, на 2–3 дня раньше исчезали боли и признаки местного воспаления ткани, на 4 дня быстрее нормализовалась СОЭ, чем у пациентов контрольной группы, снижалось число гнойно-воспалительных осложнений. После лечения Вилоном нормализовалось содержание отдельных субпопуляций  $T$ -лимфоцитов и  $B$ -лимфоцитов, а также  $IgG$  и  $IgM$ , и лишь концентрация  $IgA$  осталась увеличенной [22]. Одновременно достигали нормы концентрации  $IL-1\alpha$  и  $IL-1\beta$ , тогда как уровни  $IL-8$  и  $TNF\alpha$  оставались слегка повышенными.

Применение Вилона у 150 больных СД 1-го типа, в том числе у 30 пациентов старше 50 лет, привело к нормализации показателей адаптивного иммунитета и фагоцитарной активности лейкоцитов, сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза и способствовало снижению содержания глюкозы в крови. Кроме того, до лечения Вилоном концентрация инсулина в крови составляла  $24,4 \pm 2,3$  мЕД, после традиционной терапии у пациентов контрольной группы —  $30,6 \pm 5,9$  мЕД, а у пациентов после применения Вилона —  $43,3 \pm 4,0$  мЕД. У значительной части больных СД, получавших Вилон, удалось уменьшить дозу вводимого инсулина в среднем на 9 ЕД. Среди больных, получавших Вилон, в течение года не отмечено повторных госпитализаций, связанных с декомпенсацией углеводного обмена. Следует отметить, что включение Вилона в комплексную терапию пациентов старше 50 лет также получены хорошие результаты: у 6 из 30 пациентов дозу инсулина удалось снизить на 3–8 ЕД [22, 26, 88].

Применение Вилона у больных с диффузным токсическим зобом не только способствовало более быстрой нормализации содержания в крови ТТГ гипофиза и тиреоидных гормонов, но и уменьшило содержание аутоантител к тканям щитовидной железы и её гормонам. При этом сроки пребывания больных в стационаре сократились в среднем на 2 дня [8].

Вилон был применен у 56 раненых с огнестрельным остеомиелитом конечностей после некрсеквестрэктомии для стимуляции врожденного иммунитета и ускорения репаративных процессов. Введение препарата способствовало улучшению клинического состояния больных, нормализации показателей фагоцитоза, стимуляции процессов регенерации и сокращению сроков терапии [39].