

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС «ЦИТОМЕД»

Г.В. Долгов, В.С. Смирнов

# ТИМОГЕН

## АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Санкт-Петербург  
2006

Г.В. Долгов, В.С. Смирнов

# ТИМОГЕН

## В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В работе обобщены результаты применения тимогена при гинекологических заболеваниях инфекционного и инфекционно-воспалительного генеза. Дана краткая характеристика пептидных тимомиметиков и место тимогена в этом классе пептидных иммуномодуляторов.

Предложены практические рекомендации по применению тимогена в акушерско-гинекологической клинике.

Монография предназначена в первую очередь для акушеров-гинекологов. Она будет полезна для семейных врачей, а также для клинических ординаторов и студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

---

## Оглавление

Введение .....	3
1. Иммуномодулирующие свойства тимогена .....	6
2. Тимоген в комплексной терапии патологии послеродового периода .....	8
3. Применение тимогена у новорожденных .....	10
4. Тимоген в комплексной терапии воспалительных заболеваний матки и придатков .....	12
5. Профилактика тимогеном послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений .....	14
Заключение .....	16
Литература .....	18

## Введение

Середина прошлого столетия ознаменовалась целым рядом фундаментальных открытий, среди которых одним из важнейших является установление роли пептидов в регуляции физиологических функций организма. Показано, что разнообразные свойства, присущие многим гормонам, зависят не от целостной молекулы белка, а сосредоточены в небольших по размерам олигопептидных цепях. В результате было сформулировано понятие регуляторных пептидов и установлены механизмы их действия. Было убедительно показано, что эти пептиды, имеющие относительно небольшую длину и молекулярную массу, играют ведущую роль в регуляции большинства физиологических реакций организма и поддержании гомеостаза. Исследованиями И.П. Ашмарина и соавторов доказано, что эти соединения переносят от клетки к клетке определенную информацию, закодированную в виде аминокислотной последовательности.

Первыми были открыты нейропептиды, выделенные, как следует из самого их названия, из нервной системы. В дальнейшем регуляторные пептиды выделены из желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, селезенки, тимуса и других органов. Стало понятно, что система регуляторных пептидов распространена по всему организму. Это представление позволили сформулировать понятие об APUD-системе (англ.: Amine Precursor Uptake and Decarboxilation), нередко называемая еще как рассеянная нейроэндокринная система. Последний термин указывает на то, что эта система действует автономно и контролирует деятельность всех без исключения внутренних органов.

Формирование концепции пептидной регуляции биологических функций организма с самого начала сопровождалось попытками применить полученную информацию для разработки новых высокоэффективных лекарств на основе регуляторных пептидов. Само по себе это направление нельзя назвать особенно новым. Первые попытки применения экстрактов различных органов, которые, по существу, представляют собой смесь белков и олигопептидов предпринимались еще в 19 веке известным французским физиологом Броун-Секаром, предложившим в качестве средства против старости эмульсии из семенных желез собак и морских свинок. Позднее для этой же цели использовали вытяжки из семенников, яичников, селезенки, предстательной и щитовидной желез различных видов животных. По существу, это были первые попытки

применить смеси регуляторных пептидов для целей биорегулирующей терапии или профилактики патологических состояний, к числу которых И.И. Мечников относит и преждевременную старость.

Исследования в области органотипических биопрепаратов были возобновлены в 70-х годах прошлого столетия В.Г. Морозовым и В.Х. Хавинсоном, разработавшими оригинальную технологию получения экстрактов органов путем кислотного гидролиза с последующим выделением ацетоном. Таким способом получены экстракты из тимуса, костного мозга, селезенки, коры и белого вещества головного мозга, эпифиза и др., состоящие из комплексов пептидов различной величины, причем олигопептидных состав такого комплекса может изменяться в широких пределах. Иначе говоря, каждый образец такого экстракта является уникальным. Новым этапом в этом направлении было создание лекарственных препаратов на основе монопептидов. Первыми в этом ряду явились препараты, изготовленные на основе тимозина (фрагмента гормона тимуса). В дальнейшем были зарегистрированы препараты семакс, представляющий собой фрагмент молекулы адренокортикотропного гормона, даларгин и дельтаран (фрагменты нейропептидов) и др. Перечисленные выше пептиды состоят из 5-10 аминокислотных остатков и в силу этого обладают достаточной специфичностью. Минимальные из исследованных пептидов состоят только из двух аминокислотных остатков. В результате многолетних исследований показано, что дипептиды, не обладая какой-то определенной специфичностью способны восстанавливать нарушения в системе иммунитета. Именно по этому эти средства были отнесены к классу тимомиметиков.

Одним из первых препаратов этого класса был тимоген — дипептид, состоящий из остатков глютаминовой кислоты и триптофана. Созданный в конце 80-х годов прошлого столетия, тимоген быстро завоевал широкую популярность среди клиницистов и больных. Накоплен большой опыт его применения в комплексной терапии различных заболеваний и травм. В предлагаемой вниманию читателя работе представлена общая информация о структуре иммунных нарушений при воспалительных заболеваниях герминативных органов у женщин, а также дана краткая характеристика иммунозависимой патологии гестационного периода. Изложены некоторые подходы к иммунокорректирующей терапии акушерско-гинекологической патологии.

В работе авторы стремились дать практические рекомендации, которые могли бы использовать врачи в повседневной практике.

## 1. Иммунотомодулирующие свойства тимогена

Пептидные биорегуляторы, влияющие на процессы роста и развития, широко распространены в тканях многоклеточного организма (Кузник и др., 1998). Уже на этапах формирования яйцеклетки они поступают в ее протоплазму. В ходе созревания яйцеклетки синтезируются эмбриональные индукторы, играющие важнейшую роль в начальных процессах органообразования. В дальнейшем формирование тканей и органов находится под контролем гормонов, кейлонов, факторов роста, адгезивных молекул, которые также принимают участие в регуляции экспрессии генов и биосинтеза в специализированных клетках организма.

Логика развития пептидного направления иммунотомодулирующей терапии предполагала выделение и химический синтез определенных олигопептидных молекул, обладающих тем же или сходным иммунотомодулирующими свойствами, что и исходный экстракт, полученный из тимуса, костного мозга или селезенки. Первыми синтетическими олигопептидом является карнозин ( $\beta$ -Ala-His), открытый В.С. Гулевичем еще в 1900 году (*Culevitsch, Amiradsibi, 1900*). Это открытие в течение 50 лет оставалось не более чем любопытным фактом. И только в середине прошлого века С.Е. Севериным и соавторами было показано, что карнозин обладает широким спектром биологических активностей, среди которых главной является способность выполнять функции гидрофильного внутриклеточного антиоксиданта и защищать клеточные мембраны от губительного действия активных форм кислорода (*Северин и др., 1963*).

В 1966 году А. Голдстейн (*Goldstein*) и соавторы из полипептидного комплекса фактора тимуса – тимопоэтина, выделили тимозин  $\alpha_1$ , состоящий из 28 аминокислотных остатков (*Goldstein et al. 1966*). В дальнейшем было установлено, что биологической активностью целой молекулы фактора тимуса обладает пентапептидный фрагмент молекулы (*Arg-Lys-Asp-Val-Tyr*), названный тимопептином (*G. Goldstein et al., 1979*). Из экстракта селезенки – спленина – был выделен другой пентапептид – спленопептин, – отличавшийся от тимопептина тем, что остаток аргинина в присутствовал остаток глутаминовой кислоты (*Arg-Lys-Glu-Val-Tyr*). Сравнительные исследования показали, что указанное различие имеет принципиальное значение: тимопептин индуцирует дифференцировку Т-лимфоцитов, а спленопептин активизирует дифференцировку В-лимфоцитов. В дальнейших исследованиях была изучена иммунотомодулирующая активность тетрапептида (*Arg-Lys-Asp-Val*),

полученного из тимопентина путем отщепления концевого остатка тирозина, а затем и трипептида (*Arg-Lys-Asp*). Было установлено, что эти укороченные олигопептиды обладают более выраженной иммунomodулирующей активностью, чем тимопентин.

Эти исследования убедительно показали, что биологические активности большой пептидной молекулы, состоящей из десятков аминокислотных остатков, могут быть воспроизведены короткими пептидными последовательностями, состоящими из 2-4 аминокислотных остатков. Эти короткие молекулы были названы тимомиметиками. Термин «тимомиметики» был введен в оборот Хадденом (*J. Hadden, 1985*), и относился к пуриновым иммунomodуляторам, содержащим инозин и гипоксантин. Эти вещества влияли на процессы пролиферации и дифференцировки предшественников Т-лимфоцитов, а также стимулировали клеточный и гуморальный иммунный ответ. Иначе говоря, они проявляли активности, свойственные пептидным гормонам тимуса. В дальнейшем было установлено, что аналогичными свойствами обладают левамизол, изопринозин и, как уже было сказано выше, 2-4-членные пептидные цепочки. Все эти вещества были выделены в группу тимомиметиков. Первым из тимомиметиков, внедренных в медицинскую практику был препарат, состоявший из остатков глутаминовой кислоты и триптофана (*Glu-Trp*) (*Яковлев и др., 1987*). Препарат, изготовленный на основе этого дипептида был назван ТИМОГЕН.

*Таблица*

Влияние пептидов тимуса экспрессию CD2<sup>+</sup> – рецепторов на лимфоцитах *in vitro* (по: *Яковлев и др., 1992*).

Препарат	CD2+, %	P
Контроли		
I	45,7±3,1	
II	19,3±1,2	
Тимостимулин	31,5±1,6	<0,05
Т-активин	34,2±2,7	<0,05
Тималин	34,7±2,8	<0,05
Тимунокс	31,0±3,3	<0,05
Тимозин альфа-1	37,4±3,0	<0,05
Тимопентин	33,6±2,9	<0,05
Тимоген	35,4±3,1	<0,05

*Примечание. Контроль I содержит CD2<sup>+</sup>-положительных клеток в интактной суспензии лимфоцитов, контроль II – тоже после инкубации лимфоцитов в растворе трипсина. Во всех случаях n=12.*

В сущности, тимоген не является фрагментом гормона тимуса, если только выделенные к настоящему времени олигопептиды составляют в совокупности полную молекулу гормона. Возможно, что в процессе выделения эта молекула распадается на несколько произвольных фрагментов, среди которых имеется и дипептид Glu-Trp. Вообще говоря, этот дипептид не редкость и встречается в пептидных цепях некоторых цитокинов, в частности, в молекуле фактора некроза опухоли и ряде других. По-видимому, указанный дипептид выполняет важную роль в реализации пептидного контекста. В пользу данного предположения говорят результаты сравнительного исследования тимогена и других тимических пептидов (табл.). Все сравнивавшиеся препараты практически в равной степени активировали экспрессию CD2<sup>+</sup>-рецептора на лимфоцитах *in vitro*.

Исследование иммуномодулирующих свойств тимогена показало высокое сродство дипептида с мембранными рецепторами тимоцитов. Показано, что специфическое связывание тимогена на тимоцитах мышей достигало  $14359 \pm 464$  участков связывания, а доля специфических участков составила  $74 \pm 6\%$  (Литвинов и др., 1992). Специфическое связывание тимогена на поверхности лимфоцитов позволяет объяснить его иммуномодулирующие эффекты. Показано, что введение глутамил-триптофана сопровождается достоверным увеличением активности 5'-эктонуклеотидазы, особенно в тимоцитах высокой плотности, состоящих преимущественно из малодифференцированных кортикальных клеток. Эти результаты свидетельствуют о том, что тимоген активирует процессы дифференцировки лимфоцитов в тимусе (Хавинсон и др., 1988). В работе И. В. Мирошниченко и соавторов (1997) было установлено, что инкубация предшественников Т-лимфоцитов с тимогеном сопровождается последующей сменой дифференцировочных рецепторов. При этом только тимоген и пептид TP-5 (*Arg-Lys-Asp-Val-Tyr*) индуцировали экспрессию маркера Thy-1 с одновременной утратой антигена SC-1, что трактуется как превращение предшественника Т-лимфоцита в зрелую Т-клетку. Одновременно эти же пептиды усиливали репопуляцию тимуса пре-Т-лимфоцитами. Наконец, тимоген обладает способностью стимулировать колониобразующую активность клеток костного мозга в такой же степени, как и некоторые пептиды селезенки, например, *Arg-Lys-Glu-Val-Tyr* и *Arg-Lys-Glu-Val-Tyr-Arg*. Важно отметить, что доза тимогена, при которой наблюдается усиление процессов дифференцировки лимфоидных клеток и экспрессия рецепторов на лимфоцитах в 10 — 1000 раз меньше, чем природных препаратов вилочковой железы



(Яковлев и др., 1988; Морозов, 1990). Тимоген оказался также эффективным индуктором веществ с тимозиноподобной активностью (Никольский и др., 1987).

Эти результаты подтверждают полифункциональность тимогена и правомерность отнесения его к тимомиметикам (Дранник и др., 1994; Морозов и др., 2000). Применение тимогена сопровождалось увеличением уровня цГМФ в лимфоцитах тимуса, селезенки и лимфатических узлов и снижением соотношения цАМФ/цГМФ. В клетках костного мозга, наблюдался обратный процесс — повышение уровня цАМФ и индекса цАМФ/цГМФ (Жуков, 1992). Комплексное исследование трех препаратов — тималина, тактивина и тимогена методами люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови, проточной импульсной цитофлуориметрии с применением разных флуоресцентных зондов и проточного клеточного электрофореза показало, что иммуномодуляторы индуцируют изменения в хроматине лимфоцитов, вызванные освобождением ДНК от связей с белком (Стукова и др., 1997). Данный процесс по существу представляет собой переход суперспиральной ДНК в более открытую, доступную для осуществления транскрипционных процессов конформацию (Смирнов и др., 1990). Одновременно с активацией процессов транскрипции повышался бактерицидный потенциал нейтрофилов крови, изменялся уровень электрофоретической подвижности клеток крови. Наблюдалось перераспределение лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов крови с образованием гетерогенных субпопуляций, обладающих различной функциональной активностью. Иначе говоря, применение тимогена, как и других коротких пептидов, сопровождается мобилизацией регуляторных и эффекторных механизмов адаптации организма к воздействию ксенобиотических факторов. Представленные результаты позволяют отнести тимоген к семейству полифункциональных биорегуляторов, выполняющих функцию стартового сигнала в пептидном регуляторном каскаде (Ашмарин, 1984; Новиков, Смирнов, 1995). Согласно концепции пептидного регуляторного каскада после экзогенного введения регуляторного пептида или его эндогенной секреции в ответ на какое-либо воздействие в организме происходит освобождение других пептидов, для которых исходный пептид служит индуктором (Ерошenko и др., 1991). При одностороннем действии индуктора и индуцируемых им регуляторных пептидов имеет место пролонгирование эффекта, выявляемого и тогда, когда индуктор окажется полностью разрушенным. Вторым моментом, объясняющим уникальность пептидов и широкий спектр наблюдаемых эффектов, является процессинг

полипептидов, который обладает значительной гибкостью и позволяет в короткие сроки путем активации определенных пептидаз образовывать в нужном месте необходимое количество требуемых регуляторных пептидов. Причем короткие фрагменты, состоящие из 2 – 4 аминокислотных остатков и полностью лишенные гормональной активности, могут оказаться значительно более эффективными, чем исходные соединения. Эти представления позволяют понять способность тимогена одновременно индуцировать различные эффекты, направленность которых определяется видом клеток-мишеней и характером имеющихся повреждений. Отсюда становится понятен широкий спектр наблюдаемых фармакологических эффектов и вся условность отнесения тимогена к семейству иммуномодуляторов. По существу препарат является биорегулятором широкого спектра действия.

Биологическое действие тимогена реализуется главным образом на уровне предшественников Т-клеток. Эффекты препарата на клеточном уровне включают в себя специфическое связывание с мембраной лимфоцита, активацию систем вторичных посредников и регуляцию функционального состояния лимфоидных клеток через сАМР-зависимые протеинкиназы.

Препарат усиливает экспрессию маркерных рецепторов (Thy-1) на лимфоцитах, ускоряет процессы дифференцировки субпопуляций лимфоидных клеток, модулирует количество Т-хелперов и Т-супрессоров (CD4 и CD8), а также их соотношение.

Тимоген специфически связывается с тимоцитами, активизирует аденилатциклазу и повышает внутриклеточную концентрацию сАМР. Препарат повышает базальную протеинкиназную активность, а также активность сАМР-зависимых протеинкиназ в лимфоцитах тимуса и селезенки на ранних стадиях активации.

Применение иммуномодуляторов в акушерстве и гинекологии является одним из сложных вопросов медицины. Это связано, прежде всего, с особенностями организма женщины, а также с тем обстоятельством, что воздействие на организм матери неизбежно отражается на состоянии плода. В истории медицины имеется немало информации о том, как медикаментозные воздействия на организм матери фатальным образом отражаются на организме плода. Достаточно вспомнить историю с применением талидомида: у женщин, принимавших этот препарат, рождались дети с тяжелейшими уродствами. Не случайно при регистрации лекарственных препаратов обязательным является исследование на тератогенность и эмбриотоксичность. Но даже и при отсутствии у препарата указанных

свойств, внедрение его в акушерско-гинекологическую практику производится постепенно с соблюдением всех мер предосторожности.

Тимоген в этом смысле относится к числу лекарственных средств, прошедших всестороннее испытание на безопасность, эмбриотоксичность и тератогенность уже в процессе его государственной регистрации. Накопленный в течение 15-ти лет опыт клинического применения тимогена подтвердил первоначальные выводы. В настоящее время препарат в качестве иммуномодулирующего средства включен в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) и широко применяется при лечении иммунодефицитных состояний различного генеза. К числу распространенных патологических процессов, сопровождающихся разнообразными нарушениями в системе иммунитета, относятся гинекологические заболевания инфекционного и инфекционно-воспалительного генеза.

## **2. Тимоген в комплексной терапии патологии послеродового периода**

В последнее десятилетие во всем мире отмечают рост послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний. Частота их варьируется в связи с отсутствием унифицированных критериев и колеблется в пределах от 5% до 10% (*Айламазян, 2003; Цвелев и др., 2003*). От септических акушерских осложнений во всем мире ежегодно гибнет около 150 тысяч женщин. Септические осложнения в послеродовом периоде как, причина материнской смертности, продолжают держать печальное лидерство, занимая 1–2-е места и разделяя их с акушерскими кровотечениями.

Основной причиной послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний является увеличение удельного веса беременных и родильниц с тяжелой экстрагенитальной патологией и индуцированной беременностью, сопровождающимся снижением иммунологической реактивности организма. Осложнения послеродового периода могут быть следствием изменения характера микрофлоры в связи с широким и не всегда достаточно обоснованным применением антибиотиков широкого спектра действия.

К концу беременности в организме женщины отмечают существенное изменение содержания в сыворотке крови циркулирующих иммуноглобулинов (G, A, M), снижение абсолютного количества Т- и В- лимфоцитов (вторичный физиологический иммунодефицит). На этом фоне экосистема влагалища становится весьма уязвимой, следствием чего является развитие бактериального вагиноза, вызванного усиленным ростом преимущественно облигатно-анаэробных бактерий. Бактериальный вагиноз у беременных составляет в среднем 14-20% (*Кира Е.Ф., 2001; Симчера И.А., 1999*). У 60% родильниц с послеоперационным эндометритом выделены одни и те же микроорганизмы из влагалища и из полости матки. При бактериальном вагинозе у беременных в несколько раз повышен риск развития раневой инфекции.

В родах возникают дополнительные факторы, способствующие развитию послеродовых инфекционных заболеваний. Прежде всего, с отхождением слизистой пробки, являющейся механическим и иммунологическим препятствием (секреторный IgA) для микроорганизмов, теряется один из физиологических противоиных барьеров женского полового тракта. Излитие околоплодных вод вызывает повышение pH (снижение кислотности) влагалищного содержимого, на фоне полного отсутствия секреторного IgA. Причина этого явления – механическое удаление белковосодержащих субстратов с поверхности

слизистых оболочек родовых путей, резко снижающее местную секреторную защиту. Установлено, что через 6 часов после излития околоплодных вод практически не остается ни одного противомикробного барьера женского полового тракта, а степень обсемененности и характер микрофлоры зависят от длительности безводного промежутка.

Клиническим проявлением восходящего инфекционного процесса в родах является хориоамнионит. Хориоамнионит, уже при 12-часовом безводном промежутке развивается у 50% рожениц, а спустя 24 часа частота его приближается к 100%. Приблизительно у 20% родильниц, перенесших хориоамнионит в родах, развивается послеродовый эндомиометрит и другие формы пуэрперальных заболеваний. Предрасполагают к развитию послеродовых инфекционных осложнений также акушерские операции, родовой травматизм и кровотечения.

В настоящее время в этиологии послеродовых инфекционных заболеваний ведущую роль играют микробные ассоциации (более 80%), обладающие в совокупности большей патогенностью, чем монокультуры (Цвелев и др., 1995; Кира, 1995; 2001; Симчера, 1999). Так, неспорообразующие анаэробные бактерии в ассоциации с аэробными видами обуславливают развитие наиболее тяжелых форм послеродового эндометрита.

Т.Е. Белокриницкой и Ю.А. Витковским (1996) установлено, что у родильниц при возникновении гнойно-воспалительных заболеваний в первые 3 суток снижается количество CD3<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>-лимфоцитов, уменьшается соотношение CD4/CD8 за счет преобладания супрессорно-цитотоксических клеток CD8<sup>+</sup>. Одновременно с этим у больных женщин повышается содержание цитокинов — ИЛ-1α и особенно ИЛ-8, в меньшей степени — ИЛ-1β и ФНО-α. Кроме того, происходит снижение фагоцитарной, секреторной и медиаторной функций нейтрофильных гранулоцитов.

Применение тимогена по 100 мкг парентерально ежедневно в течение 5-10 дней в комплексной терапии родильниц с гнойно-воспалительными заболеваниями показало их высокую клинико-иммунологическую эффективность. Введение препарата родильницам с гнойно-воспалительными заболеваниями, а также женщинам, группы риска, в большей степени, чем декарис, пентоксил, метилурацил, способствовало восстановлению иммунных показателей и функциональной активности нейтрофилов, что в свою очередь улучшало клиническое течение заболевания, приводило к уменьшению частоты развития их генерализованных форм, сокращению сроков лечения и снижению количества оперативных вмешательств.

### 3. Применение тимогена у новорожденных

Дети, родившиеся от матерей, получавших тимоген, реже страдали гипоксией в родах и асфиксией при рождении и соответственно имели более высокую оценку по шкале Апгар (*Белокриницкая, Кузник, 1993*). В неонатальном периоде у таких детей реже развивались синдром дыхательных расстройств, нарушения гемо-и ликвородинамики, патологическая убыль массы тела, инфекционно-воспалительные заболевания и анемия. В физическом развитии они несколько опережали своих сверстников. Эти данные факты хорошо согласуются с имеющимися данными о том, что тимоген является эффективным средством профилактики гипотрофий (*Садовников, 1995; Хмельницкий и др. 1991*).

Нарушения гестационного периода влияют на иммунную реактивность детей. Для них характерно наличие разнообразных нарушений клеточного и гуморального иммунитета. В первые недели жизни у этих детей наиболее часто отмечается снижение экспрессии CD20- и CD16-рецепторов лимфоцитов, снижено абсолютное количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Со стороны гуморального звена изменения проявляются гипо-IgA и гипо-IgG на фоне повышения содержания IgM. Изменения в системе неспецифической защиты проявляются снижением показателей спонтанного и стимулированного НСТ-теста. Содержание лизосомальных катионных белков может оставаться в пределах возрастной статистической нормы или несколько ниже. На этом фоне чаще всего развиваются острые респираторные вирусные и герпетическая инфекции. Нередкой находкой является стафилококковая инфекция, возбудитель которого резистентен к большому числу антибиотиков.

Клинически у этих детей наблюдали частые повторные ОРВИ, рецидивирующий герпес. Стафилококковая инфекция проявлялась полиморфным течением, варьировавшим от дизбактериоза до сепсиса. Важно подчеркнуть, что большинство этих заболеваний характеризуется склонностью к рецидивирующему течению и трудно поддается традиционной терапии.

Целью применения тимогена в раннем постнатальном периоде являлась профилактика инфекционных и гнойно-септических заболеваний, обусловленных неблагоприятным течением беременности, осложнениями при родах и др. (*Долгов Г.В. и др., 1991*). Тимоген назначали интраназально по 100 мкг в течение 3-5 дней. Показаниями для назначения были гипотрофия плода, гипоксия в родах, его незрелость, а также длительный безводный период, аномалии родовой

деятельности и тяжелые формы гестоза у матери. Кроме того, по-казанием для применения тимогена служили результаты выделе-ние возбудителей ОРВИ из крови или носового эпителия, наличие стафило-кокковой бактериемии, повышением титров специфичес-ких антител к вирусу гриппа, энтеровирусам группы Коксаки, аде-но- и риновирусам.

После применения тимогена у 1543 новорождённых основной группы наблюдалось достоверное меньшее число осложнений (на 30%), по отношению к 2012 новорождённым контрольной груп-пы. Курсовое применение тимогена способствовало достоверному снижению частоты ОРВИ. На фоне иммуномодулирующей тера-пии наблюдалось повышением чувствительности стафилококков к антибиотикам, что позволило существенно повысить эффектив-ность противoinфекционной терапии. Так, в основной группе, в отличие от контрольной, не было выявлено ни одного случая раз-вития сепсиса. При катамнестическом наблюдении у 67% детей от-мечали полное выздоровление, в 19% случаев потребовалось про-ведение повторных курсов иммуномодулирующей терапии, как правило, не более 3-х. В 9% случаев даже после повторных курсов тимогена сохранялась повышенная восприимчивость к возбудите-лям ОРВИ. У 5% детей отчетливого эффекта даже после 5 курсов иммунокоррекции не наблюдалось. Вместе с тем, следует подчер-кнуть, что и у этих детей постнатальная патология, по крайней мере, не прогрессировала, а именно такая динамика была характерна для детей с торпидным течением заболеваний, получавших традици-онное лечение без иммуномодуляторов.

Таким образом, тимоген является эффективным средством ле-чения инфекционно-воспалительных заболеваний, обусловленных неблагоприятными изменениями в неонатальном периоде.

#### **4. Тимоген в комплексной терапии воспалительных заболеваний матки и придатков**

Воспалительные заболевания матки и придатков являются ведущей патологией женской половой сферы. Клинико-иммунологическое обследование женщин с воспалительными заболеваниями матки и придатков, выявило общие закономерности изменений показателей иммунной системы при остром метроэндометрите, хроническом сальпингоофорите, гнойных tuboовариальных образованиях и пельвиоперитоните (Дячук, 1992). Они выражались в достоверном снижении абсолютного количества лимфоцитов и Т- и В лимфоцитов. В 82,5% случаев выявлено снижение абсолютного количества и в 92,6% уменьшение функциональной активности субпопуляций Т-клеток, определяющих направление и силу иммунного ответа. Глубина и диапазон количественных и функциональных нарушений в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, коррелировали с тяжестью патологического процесса, состоянием больных, со степенью деструктивных изменений во внутренних половых органах.

Отмеченные изменения в совокупности образуют вторичное иммунодефицитное состояние, требующее соответствующей иммунокоррекции. Естественно, что иммуномодулятор следует применять в комплексе с этиотропными и противовоспалительными средствами. Предложенная нами схема иммунокорригирующей терапии предполагает парентеральное введение тимогена в дозе 100 мкг ежедневно в течение 5 – 7 дней. В тяжелых случаях продолжительность курса может быть увеличена до 10 дней, в этом случае весьма желательно в процессе лечения контролировать состояние иммунной системы.

Клинико-иммунологическая эффективность тимогена при включении его в комплексную терапию больных при воспалительных заболеваниях матки и придатков, выразилось в восстановлении количественных и качественных показателей иммунитета в 94,7% случаев. В контрольной группе уровень показателей специфического иммунитета и неспецифической резистентности в результате лечения восстановился только у 32,8% больных. В результате комплексной терапии, включающей тимоген, у больных достоверно раньше, чем в контрольной группе, нормализовалась температура тела, исчезали болевой синдром и симптомы общей интоксикации, что позволило сократить койко-день в среднем на 3 дня.



## **5. Профилактика тимогеном послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений**

За последние годы частота послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у гинекологических больных не только остается достаточно высокой, но и растет, составляя от 7 до 29,8%, а при некоторых видах оперативных вмешательств достигает 40% (Цвелев и др., 1992). Изменился характер течения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений с преобладанием плохо поддающихся терапии стертых и тяжелых форм, вызванных неклостридиальными анаэробами.

Именно поэтому, за последние годы точка зрения на проблему профилактики и лечения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений существенно изменилась. Все чаще большинство специалистов переносит акцент с чисто хирургических проблем на вопросы предоперационной подготовки и проведения активных реабилитационных мероприятий в раннем послеоперационном периоде, направленных на повышение естественной защиты и иммунологической реактивности организма.

Нами проведен сравнительный комплексный анализ клинических, иммунологических и биохимических показателей у 701 женщины, находившейся на стационарном лечении в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии с 1988 по 1998 годы (Долгов, 1998).

Все пациентки оперированы в плановом порядке. В 1-ю группу вошли 334 женщины с неосложненным течением послеоперационного периода. 2-я группа включала 133 пациентки с различными послеоперационными гнойно-воспалительными осложнениями. По структуре эти осложнения были представлены следующим образом: 68 женщин с параметритами; 23 — с абсцессами купола влагалища; 45 пациенток с целлюлитами подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки. 3-я группа включала 216 женщин высокого риска развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений и получавших для их профилактики и лечения иммуномодулятор тимоген.

На первом этапе были изучены и проанализированы результаты исследований иммунных и биохимических параметров гомеостаза больных с неосложненным (саногенетическим) течением послеоперационного периода. Результаты проведенных исследования позволяют утверждать, что для больных с неосложненным течением послеоперационного периода характерна активная санация зоны хирургического вмешательства. Она протекает на фоне умеренно

выраженной Т- и В- иммунодепрессии лимфоцитов, с высоким приростом циркулирующих иммунных комплексов на фоне лейкоцитоза и гиперпродукции ИЛ-2. Одновременно наблюдается кратковременное увеличение концентрации молекул средней массы, белков острой фазы воспаления и малонового диальдегида.

При развитии осложнений послеоперационного периода, прежде всего, снижаются темпы санации зоны хирургического вмешательства. Она протекает на фоне затяжной иммунодепрессии Т- и В-лимфоцитов, замедленного прироста циркулирующих иммунных комплексов, нейтропении и снижения уровня ИЛ-2. Одновременно отмечается гиперглобулинемия А и G, активация перекисного окисления липидов при отсутствии реакции со стороны острофазных белков. Отмеченные процессы существенно утяжеляют послеоперационный период и требуют адекватной иммунокоррекции, которая может проводиться как в предоперационном, так и в послеоперационном периодах.

У 35 больных тимоген применяли с целью предоперационной подготовки и при необходимости после операции. У остальных 179 пациенток тимоген назначали при возрастании риска развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений с 3-х суток послеоперационного периода.

Показанием для назначения тимогена является дисбаланс иммунной системы больных, который характеризуется уменьшением абсолютного количества общей популяции лимфоцитов, Т- и В-популяций, угнетением функциональной активности Т-лимфоцитов, снижением абсолютного количества и активности фагоцитов. Тимоген применяли в дозе по 100 мкг в сутки в течение 3-5 дней с целью предоперационной подготовки и/или начиная с 3-х суток после операции в течение 5 или даже 10 дней.

После операции уже на следующие сутки после назначения препарата пациентки отмечали улучшение общего самочувствия, исчезновение слабости и головной боли, повышения настроения. Применение тимогена приводило к быстрой нормализации температуры и уменьшению длительности болевого синдрома, по сравнению с оперированными больными у которых препарат не применялся. Антибактериальные препараты в сочетании с трихополом и бисептолом у больных, получавших тимоген, назначались в 2 раза реже. Предложенная схема биорегулирующей терапии сопровождалась достоверным уменьшением койко-дня, по сравнению с пациентками с послеоперационными гнойно-воспалительными осложнениями, получавших только симптоматическое и антибактериальное лечение.

Положительный клинический эффект тимогена подтверждался сравнительным анализом иммунограмм больных исследуемых групп. Назначение тимогена приводило к достоверному повышению содержания Т- и В-лимфоцитов в крови, улучшению их функциональной активности, а также к повышению показателей неспецифической защиты. На 5-е сутки после операции значения исследуемых показателей приближались к таковым у женщин с неосложненным течением послеоперационного периода. К 12-м суткам функциональная активность иммунокомпетентных клеток была даже более высокая, нежели у пациенток без осложнений.

При анализе результатов биохимических исследований обращало на себя внимание быстрое восстановление содержания общего белка после применения тимогена. Показатели свертывающей системы крови после назначения тимогена по своим значениям приближались к аналогичным у больных с неосложненным течением послеоперационного периода..

Выраженный клинический эффект также отмечен А.В. Дячуком (1992) в результате применения тимогена в ургентной гинекологии у больных с гнойными tuboовариальными образованиями в послеоперационном периоде. Снижение температуры тела до нормальных значений, нормализация показателей крови, лекоцитарного индекса интоксикации, исчезновение болевого синдрома отмечали на 3 – 4 дня раньше, чем у больных контрольной группы. Тимоген способствовал повышению концентрации альбуминов и снижению  $\gamma$ -глобулинов по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, применение тимогена до и после плановых операции у женщин с высоким риском развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений и в ургентной гинекологии оказывало иммунокорректирующее действие на иммунные и биохимические параметры гомеостаза, что, очевидно, и определяет эффективность его применения у больных для профилактики и лечения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений.

## **Заключение**

Пройдя путь, длиной в полтора столетия, пептидные биорегуляторы заняли свое место среди лекарственных средств, применяемых при лечении широкого круга заболеваний человека. В их числе — пептидные тимомиметики — препараты, обладающие свойствами гормона тимуса, не являясь при этом фрагментами этого гормона. Эти средства позволяют улучшить результаты лечения, снизить частоту рецидивов и осложнений, а также увеличить продолжительность ремиссии. При некоторых заболеваниях, например, при бактериальных и вирусных инфекциях, пептидные тимомиметики, как и другие иммуномодулирующие средства, являются обязательными препаратами, без которых трудно добиться необходимого эффекта в лечении патологического процесса.

Существуют принципы, которыми необходимо руководствоваться при проведении иммуномодулирующей терапии. Применять ее следует с учетом стоящих задач. Таковыми могут быть: профилактическая биорегуляция, проводимая с целью предупреждения заболеваний или осложнений, возникновение которых возможно в ходе последующего лечения, либо связанные с другими обстоятельствами и лечебная иммунокоррекция, направленная на восстановление тех или иных иммунологических функций организма.

Важнейшим принципом, обеспечивающим успех в применении пептидных иммуномодуляторов, является комплексность. Иммуномодулирующие средства, в том числе пептидные тимомиметики, применяются только в сочетании с этиотропной терапией. Так, например, одновременное назначение тимогена и антибиотиков при инфекционных заболеваниях бактериальной этиологии позволяет повысить чувствительность возбудителя к антибактериальному препарату, снизить эффективную терапевтическую дозу антибиотика и соответственно уменьшить вероятность ятрогенных осложнений. При совместном введении тимогена и индуктора эндогенного интерферона повышается эффективность противовирусной терапии, заболеваний, вызванных интерферончувствительными вирусами, а при профилактическом применении этой схемы возможно предотвращение развития манифестной инфекции.

Отдельным направлением является профилактическая иммунокоррекция, предполагающая применение иммуномодулятора до медицинской процедуры, требующей мобилизации защитных сил организма. Таковыми могут быть вакцинация, предполагаемое

воздействие облучения, токсичных ксенобиотиков или экстремальных физических факторов. В этих случаях тимоген будет способствовать повышению общей сопротивляемости организма и формированию адекватного воздействию состояния иммунной системы.

Рассматривая тимоген, как эффективный пептидный иммуномодулятор следует развеять окружающие его мифы и легенды. Легенда первая: тимоген воздействует на генетический аппарат клетки. Полная несуразность этой легенды очевидна, тем не менее, она упорно распространяется среди пациентов и даже находит своих сторонников среди врачей. В наших предыдущих работах механизмы действия тимогена проанализированы весьма подробно (*Смирнов, 1992, Яковлев и др., 1992, Новиков, Смирнов, 1995*). Резюмируем самое главное: тимоген является участником регуляторного пептидного каскада и реализует свое действие путем передачи информации внутри каскада и никоим образом не взаимодействует с генетическим аппаратом клетки. Тимоген даже в массивных дозах, многократно превышающих терапевтические, не обладает гено и эмбриотоксичностью, а также онко- и тератогенностью.

Легенда вторая: тимоген обладает высокой токсичностью и множеством побочных действий. Многократные исследования показали, что тимоген в дозе, превышающей терапевтическую в 10000 раз, не вызывает каких-либо токсических реакций при парентальном введении. За всю историю медицинского применения тимогена, насчитывающую уже более чем 15 лет, не зарегистрировано ни одного случая побочного действия препарата. Легенда третья: из всех лекарственных форм активна только инъекционная. Несостоятельность этой легенды доказана прямыми экспериментальными и клиническими исследованиями, убедительно показавшими, что по терапевтической эффективности эти формы сопоставимы между собой.

Легенда четвертая: тимоген является панацеей и лечит абсолютно все заболевания. Естественно, что разного рода панацеи – арсенал шарлатанов от медицины. Тимоген, как и другие лекарственные препараты, имеет строго очерченный круг патологических процессов, воздействуя на которые, он способствует более быстрому и полноценному выздоровлению больного, снижает риск хронизации и возникновения осложнений. Главным показанием для применения тимогена является вторичное иммунодефицитное состояние, сопровождающее большинство инфекций, травм,

острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, аутоиммунные заболевания, острое и хроническое воздействие ионизирующих излучений и токсичных ксенобиотиков. И поскольку это состояние развивается при столь различных нозологических формах, тимоген показан при этих патологических процессах, естественно в сочетании с этиотропными средствами.

Легенда пятая: для назначения тимогена необходимо глубокое тестирование состояния иммунной системы, а поскольку дело это весьма дорогое и доступно далеко не везде и не всегда, то и тимоген, чаще всего назначить невозможно. Действительно, тестирование состояния иммунной системы — доступно лишь в крупных медицинских центрах. Однако, как уже говорилось выше, о состоянии иммунной системы можно судить не только по результатам сложных и дорогостоящих исследований. Простая формула периферической крови несет в себе немало информации, которой грамотному вдумчивому врачу достаточно для суждения о наличии или отсутствии клинически выраженного вторичного иммунодефицитного состояния. Важнейшим компонентом диагностики является также и тщательное изучение анамнеза, состояния больного и клинических проявлений основного заболевания. Детальное иммунологическое тестирование обязательно только в сложных случаях, особенно при атипичном течении патологического процесса.

Существуют и другие слухи и заблуждения, перечислять которые вряд ли целесообразно. Самое главное — тимоген является эффективным иммуномодулятором, воспроизводящим многие активности нативной молекулы гормона тимуса. Отличительными особенностями тимогена является высокая терапевтическая эффективность при полном отсутствии побочных эффектов.

Подводя общий итог применения тимогена в акушерско-гинекологической практике, следует в первую очередь отметить высокие результаты, полученные при комплексном лечении тимогеном различных воспалительных процессов. Эти результаты убедительно свидетельствуют о том, что тимоген является высокоэффективным иммуномодулирующим средством лечения широкого круга воспалительных заболеваний женской половой сферы. Безопасность, широчайший терапевтический интервал, отсутствие побочного действия делают тимоген совершенно незаменимым препаратом при комплексном лечении воспалительных заболеваний и гипопластических анемий.

## **Литература**

*Айламазян Э.К.*

Акушерство: Изд. 3-е. СПб.: Специальная литература, 2003. 494 с.

*Ашмарин И.П.*

Малые пептиды в норме и патологии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1982. № 4. С. 13-27.

*Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А.*

Влияние тимуса на иммунный статус родильниц при послеродовых гнойно-септических заболеваниях // Материалы Международн. симпоз. «Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма». СПб: Наука, 1996. С. 23-24.

*Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А., Кузник Б.И.*

Антигены HLA при анемиях гестационного периода // Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях. Челябинск. 1995. С. 17-18.

*Белокриницкая Т.У., Кузник Б.И.*

Новые подходы к терапии анемий гестационного периода // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1992. № 6. С. 11-13.

*Воронин К.Б., Крячкова Н.В., Яковлева Н.И., Кульберг А.Я.*

Иммунологические показатели в диагностике претоксикоза у женщин с высоким риском развития позднего токсикоза // Акуш. гинекол. 1991. № 2. С. 26-28.

*Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Черданцева Г.А.*

Оценка функциональной активности фагоцитов крови при беременности, осложненной гестозом различной степени тяжести в третьем триместре // Медицинская иммунология. 2004. Т. 6, № 3-5. С. 153-480.

*Долгов Г.В.*

Закономерности изменений адаптационных иммунологических и биохимических реакций женского организма после хирургического стресса: Автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб, 1998. 43 с.

*Долгов Г.В., Гурьев А.В., Окунев П.Ю. и др.*

Профилактика и лечение тимогеном гнойно-септических осложнений у новорожденных // Материалы Всесоюзной науч. конф. «Применение современных лекарственных препаратов и медицинской техники на крупных промышленных предприятиях». Л.-Тольятти, 1991. С. 18.

*Дранник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дизик Г.М.*

Иммуноотропные препараты. Киев: Здоров'я, 1994. 287 с.

*Дячук А.В.*

Коррекция тимогеном иммунных нарушений у больных с воспалительными заболеваниями матки и ее придатков: Автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 1992. — 22 с.

*Ерошенко Т.М., Титов С.А., Лукъянов Л.Л.*

Каскадные эффекты регуляторных пептидов. М: ВИНТИ, 1991. 204 с.

(Итоги науки и техники. Сер. Физиология человека и животных; Т. 46).

*Жуков В.В.*

Биохимические механизмы иммунорегулирующего действия пептидов тимуса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 1991. 20 с.

*Кира Е.Ф.*

Бактериальный вагиноз. СПб.: «Нева-Люкс», 2001. 364 с.

*Литвинов И.С., Луценко Г.В., Хайдуков С.В., Дубинская Ю.В.*

Изучение связывания тимогена с клетками иммунных органов мышей // Тез. докл. съезда иммунологов России. Новосибирск, 1992. С. 275-276.

*Мирошниченко И.В., Шарова И.Д., Рябинина И.Д. и др.*

Анализ биологической активности тимогена и синтетических аналогов тимопентина // Иммунология. 1997. № 2. С. 25-29. // Медицинская иммунология. 2004. Т. 6, № 3-5. С. 386.321.

*Морозов В.Г.*

Фактор тимуса и его влияние на иммунологическую реактивность организма:

Автореф. дис. ... д-ра мед. наук Л., 1990. 17 с.



*Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В.*

Пептидные тимомиметики.

СПб: Наука, 2000. 158 с.

*Никольский И.С., Замотаева Г.А., Смирнов В.С.*

Синтетический тималин – индуктор образования

веществ с тимозиноподобной активностью //

Роль пептидных биорегуляторов (цитомединов)  
в регуляции гомеостаза.

Л., 1987. С. 74.

*Нишанова Ф.П., Султанов С.Н.*

Циркулирующие иммунные комплексы у беременных

с хроническим пиелонефритом и принципы его коррекции //

Медицинская иммунология.

2004. Т. 6, № 3-5. С. 386.

*Новиков В.С., Смирнов В.С.*

Имунофизиология экстремальных состояний.

СПб: Наука, 1995. 172 с.

*Окунев П.Ю., Долгов Г.В., Беженарь В.Ф.*

Клинико-иммунологическое исследование тимогена

при позднем токсикозе беременных //

Материалы Всесоюзной науч. конф.

«Применение современных лекарственных препаратов

и медицинской техники на крупных

промышленных предприятиях».

Л.-Тольятти, 1991. С. 37-38.

*Опарина Т.И., Прокопенко В.М., Арутюнян А.В. и др.*

Антиоксидантные и антиагрегационные свойства

синтетических пептидов //

Тез докл. III съезда

Биохимического общества.

СПб, 2002. С. 555.

*Садовников Н.В.*

Морфофункциональные изменения иммунных органов

у цыплят разной степени физиологической зрелости

до и после воздействия регуляторными пептидами:

Автореф. дисс. ... докт. ветеринарн. наук.

СПб, 43 с.

*Северин С.Е., Бочарникова И.М., Вульфсон П.Л. и др.*

О биологической роли карнозина //

Биохимия.

1963. Т. 28. С. 510-516.

*Сидорова И.С., Бабина М.Г., Алешкин В.А., Афанасьев С.С.*

Динамика некоторых характеристик гуморального иммунитета, вагинального интерферонового статуса у беременных женщин с рецидивом хронического пиелонефрита //

Журн. микробиол. эпидемиол. и иммунобиол.  
2003. № 3. С. 34-39.

*Симчера И.А.*

Состояние микробиоценоза влагалища при беременности и в послеродовом периоде:

Автореф. дис. ... канд. мед. наук.

СПб., 1999. 21 с.

*Смирнов В.С., Ващенко В.И., Морозов В.Г.*

Состояние иммунной системы у людей через два года после воздействия факторов радиационной аварии //

Иммунология. 1990. № 6. С. 63-65.

*Стукова Н.Ю., Емельянова Н.В., Фирстова В.В. и др.*

Разработка критериев оценки и прогноза иммунотерапии различных заболеваний с использованием препаратов тимуса //

Тез. докл. IV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М, 1997. С. 296.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) М.  
2003. Вып. IV.

*Хавинсон В.Х., Жуков А.В., Дейтин В.И., Коротков А.М.*

Влияние тималина и синтетического пептида тимуса на активность ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов в тимоцитах //

Тез. докл. науч. конф. «Биохимия – медицине».  
Л., 1988, С. 198-199.

*Хавинсон В.Х., Синакевич Н.В., Серый С.В.*

Тимоген. СПб, 1991. 46 с.

*Хмельницкий О.К., Белянин В.Л., Котов В.А. и др.*

Морфофункциональная характеристика иммунокомпетентной системы при гипотрофии и ее коррекция тимогеном //

Архив патологии. 1991. Т. 53, № 10. С. 24-27.

*Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Беженарь В.Ф. и др.*

Руководство к практическим занятиям по гинекологии.  
СПб.: «Фолиант», 2003. 320 с.

*Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Кочеровец В.И.*

Инфекционные осложнения в оперативной гинекологии:  
проблемы и перспективы //

Состояние и актуальные проблемы оперативной  
гинекологии.

СПб., 1992. С. 88.

*Шапошник О.Д., Рыбалова Л.Ф.*

Анемия у беременных

(этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение).

Челябинск, 2002. 20 с.

*Энкин М., Кейрс М., Ренфрью М., Нейлсон Д.*

Руководство по эффективной помощи  
при беременности и родах.

2-е изд. Пер. с англ.

СПб.: Нордмед-Издат, 1999. 544 с.

*Яковлев Г.М., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. и др.*

Сравнительное изучение биологической активности  
тималина и синтетического пептида тимуса //

Тез. докл. научн. конф. «Биохимия – медицине».

Л, 1988. С. 217-218.

*Яковлев Г.М., Новиков В.С., Смирнов В.С. и др.*

Механизмы биорегуляции.

СПб: Наука, 1992. 40 с.

*Aksoy H, Taysi S, Altinkaynak K, et al.*

Antioxidant potential and transferrin, ceruloplasmin,

and lipid peroxidation levels in women with preeclampsia //

J. Investig. Med. 2003. Vol. 51, № 5.

P. 284-287.

*Carreiras M., Montagnani S., Layrisse Z.*

Preeclampsia: a multifactorial disease resulting

from the interaction of the feto-maternal HLA genotype  
and HCMV infection //

Am. J. Reprod. Immunol. 2002.

Vol. 48, № 3.

P. 176-183.

*Darmochwal-Kolarz D., Rolinski J.,*

*Leszczynska-Goarzelak B., Oleszczuk J.*

The expressions of intracellular cytokines in the lymphocytes  
of preeclamptic patients //

Am. J. Reprod. Immunol. 2002. Vol. 48, № 6.

P. 381-386.

*Goldstein A., Slater F.D.,*

White A. Preparation, assay, and partial purification of a thymic lymphocytopoietic factor (thymosin) // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1966. Vol. 56, № 3. P.1010-1017.

*Goldstein G., Schied P., Boyse E.A., et al.*

A synthetic pentapeptide with biological activity characteristic of the thymic hormone thymopoietin // Science. 1979. Vol. 204, № 4399. P. 1309-1310.

*Gulevitsch W.S.,*

Amiradsibi S Uber das Carnosin, eine neue organische Base des Fleischextraktes // Ber. Deutsch. Chem. Ges. 1900. B. 33. S 1902-1903.

*Hadden J.W.*

Thymomimetic drugs // Sero Symposium on Immunopharmacology / Ed. P.A. Miescher, L. Bolis, M. Chione. NY: Raven Press, 1985. P. 183-192.

*Houwert-de Jong M.H., Claas F.H., Gmelig-Meyling F.H., et al.*

Humoral immunity in normal and complicated pregnancy // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1985. Vol. 19, № 4. P. 205-214.

*Mahmoud F, Omu A, Abul H, El-Rayes S, Haines D.*

Lymphocyte subpopulations in pregnancy complicated by hypertension // J. Obstet. Gynaecol. 2003. Vol. 23, № 1. P. 20-26.

*Nakabayashi M., Adachi T., Izuchi S., Sugisaki A.*

Association of hypercytokinemia in the development of severe preeclampsia in a case of hemophagocytic syndrome // Semin. Thromb. Hemost. 1999. Vol. 25, № 5. P. 467-471.

*Petersson C. Hedges S., Stenqvist K., et al.*

Suppressed antibody and interleukin-6 responses to acute pyelonephritis in pregnancy // Kidney Int. 1994. Vol. 45, № 2. P. 571-577.

## Уважаемые коллеги,

Обращаем Ваше внимание, что с осени 2005 г.  
МБ НПК «Цитомед» возобновляет выпуск препарата

### **ЭПИТАЛАМИН®** (EPITHALAMINUM).

ЭПИТАЛАМИН показан при следующих заболеваниях  
и патологических состояниях:

#### **Акушерство и гинекология**

- дисфункциональные маточные кровотечения  
в климактерическом периоде, обусловленные ановуляторным  
процессом и сопровождающиеся появлением  
гиперпластических структур в эндометрии;
- бесплодие ановуляторного генеза;
- токсикозы I и II половины беременности

#### **Кардиология**

- терапия и дифференциальная диагностика  
дизовариальных миокардиопатий

#### **Онкология**

- гормонозависимые опухоли (рак молочной железы, тела  
и шейки матки);
- иммунодефицитные состояния после лучевой и химиотерапии

#### **Реаниматология**

- терапия больных с травмами и шоком, терминальные состояния;
- послеоперационный период

*По вопросам приобретения препарата Вы можете обратиться  
в компанию «Цитомед»:*

*191023, Санкт-Петербург, Мучной пер., д.2*

*Тел/факс: (812)315-88-34*

*www.cytomed.ru*

# Тумоген®

эффективный иммуномодулятор для профилактики и лечения  
иммунодефицитных состояний



**ЗАДУМАНО ПРИРОДОЙ, СДЕЛАНО ЧЕЛОВЕКОМ**

**Цитомед®**

медико-биологический  
научно-производственный комплекс  
Россия, Санкт-Петербург, Мучной пер., 2  
Тел. (812)315-88-34, 315-34-42  
[www.cytomed.ru](http://www.cytomed.ru)