

Токсикология. Фармакология. Результаты клинических испытаний.

Дьяков В. М., Казимировская В. Б., Ковальчук С. Ф.

ИММУНОМОДУЛЯТОР
ТРЕКРЕЗАН
фармакология
и клиническое применение

Москва 2005

Дьяков В. М., Казимировская В. Б., Ковальчук С. Ф.

ИММУНОМОДУЛЯТОР ТРЕКРЕЗАН: фармакология и клиническое применение

Д93 Дьяков В. М., Казимировская В. Б., Ковальчук С. Ф. - М.,
2005. - с. : ил., табл. I. Казимировская, В. Б. II.
Ковальчук, С. Ф.

УДК 615.37

ББК 52.81

Книга написана ведущими специалистами отечественной фармацевтики. В ней полно отображена история создания препарата ТРЕКРЕЗАН, его фармакологическое действие, а также результаты клинических испытаний.

Авторы сознательно оставляют за рамками трудный путь приведший к открытию препарата, сосредоточившись на последовательном описании исследований и сущности фармакологической активности ТРЕКРЕЗАНА.

В книге раскрываются основные вопросы по защитному действию препарата на организм человека, дается представление об универсальности и большой терапевтической широте ТРЕКРЕЗАНА. Все выводы подкреплены зафиксированными эффектами при исследовании на различных биологических моделях, в том числе и результатами клинических испытаний в ведущих медицинских учреждениях страны: Военно-медицинская Академия им.С.М.Кирова (г.Санкт-Петербург); Всесоюзный НИИ общей и судебной психиатрии им.Сербского; кафедра внутренних болезней № 2 лечфака Медакадемии им.Сеченова; Клиника неврозов имени Соловьева (г.Москва); Всесоюзный научный центр наркологии (г.Москва) и др.

Книга адресована специалистам (медикам, фармацевтам, провизорам), студентам медицинских высших учебных заведений, а также всем кто заинтересуется практически безграничными возможностями нового препарата ТРЕКРЕЗАН.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3—6	11. Влияние ТРЕКРЕЗАНА на гипофиз-адреналовую систему и минеральный обмен	79—80
1. Исследование токсикологического действия ТРЕКРЕЗАНА	7—11	12. Действие на гипофизгонадную систему и показатели репродуктивной активности	81—84
2. Изучение антистрессовой активности	12—23	13. Изучение фармакокинетики и биодоступности ТРЕКРЕЗАНА	85—89
— предупреждение стрессорной гиперактивации		14. Механизм действия	90—93
— болевой гиподинамический стресс		15. Клинические испытания	94—124
— антигипер- и гипотермическое действие		Военно-медицинская Академия им.С.М.Кирова, г.Санкт-Петербург	
— противогипоксическое действие		Всесоюзный НИИ общей и судебной психиатрии им.Сербского	
— общая физическая выносливость (аэробный режим)		Кафедра внутренних болезней № 2 лечфака	
— скоростная выносливость (анаэробный режим)		Медакадемии им.Сеченова	
— стресс-протективные свойства		Лаборатория спортивной медицины Московской	
— противоневротическое действие		медицинской академии им.И.М.Сеченова	
— общая дегидратация организма		Клиника неврозов имени Соловьева, г.Москва	
3. Действие на иммунную систему	24—28	Всесоюзный научный центр наркологии, г.Москва	
4. Стимулирующее действие на процессы регенерации	29—36	16. Изучение влияния на качество жизни, психологический и иммунный статус ликвидаторов аварии на ЧАЭС 95—97	95—97
5. Регуляция резистентности мембран клеточных элементов крови	37—55	17. Применение у больных хронической сердечной недостаточностью	97—99
— противоанемическое действие		18. Использование в практике наркологии	99—101
— СВЧ — протективное действие		19. Включение в комплексную терапию анемии у беременных	101—103
— антитромботическое действие		Лечение воспалительных заболеваний репродуктивных органов	103—107
6. Влияние на процессы перекисного окисления липидов	56—54	Применение в терапии туберкулеза	107—108
7. Гепатопротекторное действие	55—66	Клиническая практика лечения больных с вторичной герпетической инфекцией	108—114
8. Противоязвенное действие	67—68	Апробация препарата в комплексном лечении больных вирусными гепатитами	114—118
9. Защитное действие препарата при различных интоксикационных воздействиях	69—74	Лечение больных язвенной болезнью	119—122
— защитное действие от алкогольной интоксикации		Заключение. Выводы.	123—126
— защитное действие от микотоксинов		Список цитируемой литературы.	127—129
— защитное действие от микобактерий туберкулеза			
— снижение побочного действия химиотерапевтических препаратов			
— радиопротекторное действие			
10. Торможение развития опухолей	75—78		

Введение

История создания этого препарата похожа на сказку. В начале 70-х годов медики Сибири были взбудоражены сообщением из Иркутска о каком-то чудодейственном противораковом средстве. Называли его «Иркутин». Молва донесла эту информацию в Московский онкологический центр и Киевский институт проблем онкологии. В течение 3-х лет специалисты-онкологи разводили руками, т.к. действие Иркутина на больных и здоровых людей, полное отсутствие токсичности и побочных эффектов не укладывались в рамки общепризнанных в онкологии теорий. В те годы были в почете цитостатики. По идее, они должны были убивать раковые клетки, а на деле они убивали все клетки подряд. Иммунная система угасала. Больные умирали. Эта картина резко менялась при приеме Иркутина. У больных III–IV стадий, обреченных на смерть, после лучевой или химиотерапии с использованием Сарколизина, Фторурацила, Циклофосфана, Фторафура и др. вдруг наблюдался резкий подъем жизненных сил. И этот процесс оживления умирающих продолжался от полугода до 2-3 лет. Потом больные все-таки умирали. Полностью излечивались 15 % тяжелобольных. Авторы препарата, химики и биологи, не знали тогда многих особенностей злокачественного роста и ... закрыли проблему. Прошло 20 лет... В августе 1994 года Фармакологический комитет МЗ РФ разрешил к применению новый отечественный адаптоген и иммуномодулятор ТРЕКРЕЗАН (приказ № 151 от 26.07.1994г.; Госрегистрация №94/151/2). Чи-

татель уже, наверное, догадался, что Иркутин и новейший иммуномодулятор ТРЕКРЕЗАН — один и тот же препарат. А рождение его произошло у Байкала в Иркутске в 1972 году. Трудно появлялся препарат — в муках, спорах, неудачах. В дискуссиях химиков и биологов, токсикологов и онкологов. В теории, на бумаге, все было красиво. А в эксперименте, в колбе, получалось какое-то желтое масло...

Решение проблемы пришло неожиданно — молодой кандидат наук В.Дьяков растворил желтое масло в спирте, добавил серный эфир и охладил смесь «сухим» льдом. И выпали белые кристаллы. Так родился «Иркутин-ТРЕКРЕЗАН». А потом было 20 лет медико-биологических, лабораторных, доклинических, санитарно-гигиенических и клинических испытаний.

Название препарата в честь г. Иркутск предложил руководитель проекта, директор Иркутского института органической химии член-корреспондент АН СССР Михаил Воронков (ныне академик РАН, признанный патриарх химии кремния и основоположник «биокремнийорганической» химии, живой классик).

В течение ряда лет М.Г. Воронков возглавлял все работы по изучению физико-химических свойств, структуры, биохимии и фармакологического действия «Иркутина-ТРЕКРЕЗАНА». В исследованиях были задействованы сотни людей и десятки институтов, в том числе ведущие учреждения страны в Ленинграде (Военно-медицинская Академия им. Кирова, Медицинский институт им. Павлова, НИИ экспериментальной медицины), Риге (НИИ травматологии и ортопедии), Каунасе (Производ-

ственно-экспериментальный завод «Санитас»), Киеве (НИИ проблем онкологии), Москве (Медицинская академия им. Сеченова, НИИ наркологии, ВНИИ «Центр профилактики медицины Минздрава СССР», ВНИИ НИИ общей и судебной психиатрии им. Сербского), Новосибирске (Институт цитологии и генетики СО АН СССР) и др.

Героями создания ТРЕКРЕЗАНА были еще два человека. Бывший фронтовик, ветврач Николай Симбирцев и гелиобиолог, доктор биологических наук Ада Платонова (прообраз героини фильма «Солнечный ветер»). Судьба этой женщины яркая и трагичная. Фактически, Ада Тимофеевна положила свою жизнь на алтарь науки и дала жизнь этому препарату, отдав взамен свою. Вместе с Н.Л. Симбирцевым она около 5 лет изучала, проверяла сотни соединений из класса силатранов и синтетических фитогормонов. Они прививали штаммы опухолей мышам, крысам, кроликам, вводили препараты, ждали исхода, вскрывали животных. Потом — опыты на приматах. И затем на добровольцах — обреченных раковых больных III-IV стадии. Пройдет еще 5 лет, и доктор Платонова испытает препарат на себе, продлив свою жизнь на 3 года.

Ада Тимофеевна Платонова заражала своей энергией и оптимизмом химиков и биологов, физиков — спектроскопистов, токсикологов, онкологов, военных. А в это время под Москвой в Купавне в специализированном институте (ВНИИ по БИХС) тоже бывший фронтовик, подполковник медслужбы, доктор медицинских наук Эдуард Каплан проводил многоплановое и глубокое изучение препарата по всем параметрам. По-

том были еще клинические испытания медиков Военно-медицинской академии в Афганистане на бойцах группы А, в Московской медакадемии им. Сеченова на пловцах, велосипедистах, бегунах, в Институте медико-биологических проблем на космонавтах, во ВНИИ наркологии, во ВНИИ судебной психиатрии им. Сербского и др.

Разработкой технологии производства занимались химики: Н.В. Семенова в Иркутске (1973—1983 гг.) и С.В. Логинов в Москве (1987—2000 гг.) Но первые опытные партии препарата были выработаны в ЦЗЛ Усолье-Сибирского химфармкомбината (УХФК) (Ю.И. Крюкова, Н.А. Стеценко) еще в 1975 году. Опытное-промышленное производство ТРЕКРЕЗАНА впервые также было освоено на УХФК, а технология его получения запатентована в США, Канаде, Франции, ФРГ, Англии, Швеции, Японии (Voronkov, Dyakov, 1977).

Между прочим, «усольский» ТРЕКРЕЗАН по качеству превосходил все те образцы препарата, которые на протяжении 20 лет получали химики Новосибирска, Иркутска, Ангарска, Уфы, Волгограда. За все эти годы лишь в Москве на базе Госнаучцентра РФ «ГНИИХТЭОС» было налажено опытное производство фармакопейного ТРЕКРЕЗАНА, что позволило авторам разработки, совместно с ОАО «Щелковский витаминный завод» разработать и зарегистрировать ВФС на субстанцию (Госрегистрация № 94/151/2) и таблетки (Госрегистрация № 94/151/7) ТРЕКРЕЗАНА. Эта новая технология получения была запатентована (Дьяков, Логинов, 1998) и легла в основу опытного производства ТРЕКРЕЗАНА. В

1999 году была проведена перерегистрация ТРЕКРЕЗАНА, оформлена и получена Фармакопейная статья.

Однако многолетний дефицит препарата не позволил авторам разработки в Иркутске и Москве довести это чудесное лекарство до аптечной сети страны.

Что же это за сказочный препарат, о котором медикам и общественности практически ничего не известно, спросит читатель.

Это почти природный продукт из класса ауксинов, но созданный руками человеческими. Ауксины (от греческого «αυξανωμα» — расти), это ростовые вещества, образующиеся в верхушке coleoptilia (оболочка первого листа) злаков. Они были открыты в 20-е годы XX века датским ботаником Бойсен-Иенсеном (Boysen-Jensen P., 1913) и немецким биохимиком Зёдингом (Soding H., 1925) и названы «фитогормонами» или «гормонами роста» растений. Основной вклад в изучение этих веществ внес голландский ученый Вент (Went, 1928).

Теперь доказано, что ауксины содержатся во всех высших растениях и имеют решающее значение для процессов роста. Благодаря им, нежный росток пробивает толщу земли, асфальт, полы и крыши домов, раздвигает камни. Эта живая энергия (прана) в растениях обусловлена наличием ауксинов. Из этих ауксинов и создан наш препарат

Впервые, в чистом виде, ауксины были выделены из мочи человека немецкими химиками (Kogl F., Haagen S.A., 1931). Один из выделенных ауксинов Кёгль идентифицировал как индолил-3-уксусную кислоту — $C_8H_6NCH_2COOH$ (ИУК) и назвал его гетероауксином. Те-

перь его легко научились получать (как и мочевины) синтетическим путем.

Кремниевые аналоги гетероауксина были впервые получены Воронковым М. Г. и Дьяковым В. М. в 1978 г. (А.С. 644284, 1978).

У каждого народа есть свои излюбленные лечебные природные универсальные вещества, вернее средства (травы, корни, минералы, масла). Так, в Китае, Корее, Вьетнаме — это женьшень и органы змей и тигров. На Дальнем Востоке — элеутерококк и лимонник. В Сибири и на Алтае — золотой и маралий корни, желчь медведя, струя кабарги, панты (рога) оленя. Называют эти средства адаптогенами. Эксперименты на животных показали, что ТРЕКРЕЗАН превосходит по эффекту все известные адаптогены. А по структуре он близок аспирину, но не имеет кислого протона и посему не травмирует слизистую желудка. Его токсическое действие ($LD_{50} = 3,0$ г/кг) в 2-3 раза меньше, чем у аспирина (1,1 г/кг, для белых мышей). ТРЕКРЕЗАН не обладает мутагенными, аллергенными, кумулятивными, канцерогенными свойствами. Более того, он и задумывался как противоопухолевый препарат нового поколения, в отличие от сильнодействующих, но токсичных цитостатиков.

За последние годы были открыты новые свойства и области применения этого великолепного средства — ТРЕКРЕЗАН. Однако широкой общественности почти ничего неизвестно о таком универсальном безрецептурном иммунокорректоре, который больного сделает здоровым, а здоровому — поможет вести более активную и полную жизнь.

Такая возможность сегодня появилась, ибо это чудодейственное средство выпускается на том самом Усолье-Сибирском химфармзаводе, где оно и было впервые произведено более 20 лет назад. Как ни странно, но этот препарат — новейшая отечественная разработка!

Теперь мы имеем возможность проводить дополнительные исследования по изучению и открытию новых, ранее неизвестных свойств у этого универсального иммунокоректора. Скептики скажут — не бывает лекарств от всех болезней. И мы это знаем. Но скептики не знают, что за все без исключения болезни человека отвечает сложнейшая система безопасности и жизнеобеспечения организма — иммунная система. Однако всем известно, что в яйцеклетке (человека и животного) и в семени (растения) природа или Бог заложили все необходимые компоненты для рождения и продолжения жизни. А наш препарат создан на базе ауксинов, которые в каждом семени и проростке определяют его энергию, рост и развитие. Вот где заложен истинный успех нашего изобретения. Вот почему история создания ТРЕКРЕЗАНА так необычна. Между прочим, в древних трактатах упоминается факт, что летающие аппараты атлантов работали на энергии прорастания зерен пшеницы. И мы надеемся, что дальнейшее изучение ТРЕКРЕЗАНА порадует нас открытием его новых необыкновенных свойств. Например при изучении влияния на:

- Ревматический артрит;
- Нарушение мозгового кровообращения;

- Лечение травм головы и др. неврологических заболеваний;
- Профилактику гипоксии плода во время родов и септических осложнений родов;
- Вирусный, алкогольный гепатит, цирроз печени;
- Гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, колит;
- Отравление пестицидами, органическими и другими соединениями в т.ч. лекарствами, эндотоксикозы в т. ч. ранний и поздний токсикоз у беременных;
- Доброкачественные и злокачественные опухолевые заболевания внутренних органов;
- Туберкулез;
- Мужское бесплодие, гипоспермию;
- Воспалительные заболевания матки, яичников, фаллопиевых труб.

В заключение мы выражаем искреннюю и глубокую благодарность всем тем людям, которые принимали участие в рождении, изучении и внедрении ТРЕКРЕЗАНА:

академику М. Г. Воронкову, А. Т. Платоновой, Э. Я. Каплану, Н. Л. Симбирцеву, Н. В. Семеновой, С. В. Логинову, Н. А. Стеценко, Ю. И. Крюковой, Г. И. Клебанову, И. Г. Кузнецову, Р. П. Давыдовой, Н. М. Пинигиной, Л. А. Мансуровой, Л. Т. Москвиной, В. А. Жуковой, М. М. Расулову, В. Л. Герасимову, Э. Э. Кузнецовой, С. К. Кукушкину, М. М. Корда, А. А. Марченко, Р. О. Сабадышину, Е. М. Маношкиной, С. А. Уваровой, Н. Л. Винницкой, Ф. И.

Адджигитову, В. М. Луговец, С. А. Чурсанову, В. Ф. Цапенко, А. В. Бойчук, Ю. Б. Писарскому, В. А. Ибрагимову, Г. Ц. Цыбекмитовой, С. Срибненко

1. Исследование токсикологического действия ТРЕКРЕЗАНА.

Сводные данные по средне-смертельной дозе ТРЕКРЕЗАНА (ЛД₅₀) для мышей и крыс представлены в таблице 1. Чувствительность к острому отравлению самцов и самок практически одинакова.

Исследования токсикологического действия ТРЕКРЕЗАНА в терапевтической дозе 5 мг/кг в течение 6 месяцев выполнены на кроликах породы шиншилла. ТРЕКРЕЗАН вводился животным с кормом ежедневно.

Таблица 1. Летальные дозы (ЛД₅₀) ТРЕКРЕЗАНА (мг/кг)

Способ введения	Мыши		Крысы	
	Самки	Самцы	Самки	Самцы
Перорально	3600±320	3200±210	6570±150	6300±220
Внутрибрюшинно	2500±120	2000±90	3900±130	3700±125

Анализ гематологических и биохимических показателей крови опытной и контрольной групп животных не выявил существенных отличий между ними. Не отмечено значительной разницы между показаниями обеих групп и при микроскопическом анализе внутренних органов животных после шестимесячного применения ТРЕКРЕЗАНА.

Изучение действия ТРЕКРЕЗАНА на крысах при

введении препарата в дозах 1/10 и 1/20 ЛД₅₀ выполнено в Научно-исследовательском институте гигиены труда и профзаболеваний (г. Ангарск). Длительность эксперимента 6 недель, препарат вводился в желудок. Данные, представленные на рис. 1 и в таблице 2, указывают, что ТРЕКРЕЗАН оказывает незначительное влияние на поведенческие реакции животных и их гематологические и биохимические показатели крови.

Таблица 2. Биохимические показатели крови крыс после 6-недельного применения ТРЕКРЕЗАНА.*

Исследуемые Показатели	ЛД ₅₀ 1/10	ЛД ₅₀ 1/20	Контроль
Общий белок, г %	7,4±0,3	80,0 ±0,2	7,7±0,2
Холестерин, мг %	86,4±6,3	80,7±8,5	78,0±6,3
Сахар, мг %	107,7±8,9	116,1±6,2	120,7±4,9

*Внутрижелудочно.

Данные коэффициентов внутренних органов белых крыс из этого эксперимента представлены в таблице 3. Их анализ позволяет сделать заключение о несущественном влиянии ТРЕКРЕЗАНА на эти параметры.

Таблица 3. Состояние внутренних органов белых крыс после введения ТРЕКРЕЗАНА.*

Доза ЛД₅₀

Весовые характеристики, %					
Исследуемые органы	Печень	Легкие	Почки	Сердце	Селезенка
1/10	2,8±0,06	0,76±0,04	0,74±0,02	0,39±0,02	0,46±0,03
1/20	3,1±0,11	0,76±0,03	0,69±0,02	0,37±0,01	0,47±0,01
Конт-роль	3,0±0,07	0,72±0,03	0,69±0,01	0,36±0,01	0,47±0,02

*Перорально в течение 6 недель

Микроскопический анализ внутренних органов животных в опытных группах, выявил изменение только в почках при введении 1/10 ЛД₅₀. В этом случае имело место значительное расширение дистального отдела нефрона и собирательных трубочек, в просвете канальцев выявились гомогенные эозинофильные массы.

Выполнены исследования действия ТРЕКРЕЗАНА в течение трех месяцев на собаках (Научно-исследовательский институт технологии и безопасности лекарственных средств, Московская обл., г. Купавна). Препарат вводился через желудок в дозе 100 мг/кг ежедневно. В эксперименте использованы самцы и самки массой 5,5—9,5 кг.

В результате проведенных исследований установлено, что при 3-месячном введении в желудок в дозе 100 мг/кг ТРЕКРЕЗАН не влияет на общее состояние и пове-

дение животных. В течение всего эксперимента собаки, получавшие ТРЕКРЕЗАН, не отличались от контрольных. Животные имели гладкий шерстный покров, сохраняли обычную двигательную активность, охотно поедали корм. В испытанной дозе препарат не влиял на динамику массы тела животных.

При исследовании морфологического состава периферической крови собак, получавших ТРЕКРЕЗАН, не удалось выявить достоверных различий исследуемых показателей по сравнению с контролем (рис. 3). Однако, показатели количества эритроцитов и уровня гемоглобина в крови животных опытной группы на протяжении всего эксперимента имели тенденцию к повышению по сравнению с контрольной группой. Изменения в лейкоцитарной формуле не найдены.

Отмечено умеренное увеличение уровня общего белка сыворотки крови во все периоды наблюдения. Уровень общего холестерина оставался постоянным.

Показатели активности аланин- и аспартаттрансаминаз, фруктозо-1,6-дифосфат альдолазы, лактатдегидрогеназы — ферментов сыворотки крови, изменение уровня которых, является одним из наиболее ранних и надежных показателей паренхиматозного повреждения печени, на протяжении всего периода наблюдения не имели достоверных различий с контролем, были характерными для данного вида лабораторных животных и не выходили за пределы их физиологических показателей нормы (рис. 4).

Для оценки влияния длительного введения ТРЕКРЕЗАНА в дозе 100 мг/кг на экскреторную функцию пе-

чени собак в конце эксперимента была проведена бромсульфалеиновая проба, которая является чувствительным и специфическим тестом для обнаружения начальных повреждений печени. Нагрузка бромсульфалеином составляла 10 мг/кг при внутривенном введении (10% раствор в физиологическом растворе). Через 2 и 10 мин. после внутривенной инъекции из вены другой конечности брали кровь. Через 2 мин. после введения бромсульфалеина его концентрация в крови составляла $11,9 \pm 1,4$ мг % (контроль) и $11,3 \pm 2,3$ мг % (опыт). Через 10 мин. уровень бромсульфалеина в крови снизился и составлял $4,7 \pm 0,9$ мг % в контрольной группе и $3,9 \pm 1,3$ мг % в опытной группе. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния длительного введения ТРЕКРЕЗАНА на экскреторную функцию печени.

Макро- и микроскопические исследования внутренних органов не выявили токсического эффекта ТРЕКРЕЗАНА в этом эксперименте.

ЛД₅₀ для собак составила 2500 ± 320 мг/кг. Клиническая картина отравления была следующей: угнетение центральной нервной системы, повышение тонуса периферической парасимпатической нервной системы, выраженное холиномиметическое действие.

Заключение: ТРЕКРЕЗАН является малотоксичным веществом с высоким индексом безопасности применения.

2. Изучение антистрессовой активности.

Предупреждение стрессорной гиперактивации.

Дальнейшие эксперименты по изучению фармакологической активности ТРЕКРЕЗАНА проводились, в основном, с акцентом на его защитное действие при стрессе. При этом мы отдавали себе отчет в том, насколько многопланово это понятие, претерпевшее за несколько десятилетий, с момента своего открытия Г. Селье (Nobel Prix!), существенный метаморфоз (Г. Селье, 1960). Поэтому, принимая во внимание, что состояние «стресс» общепризнано как полиэтиологическое и полипатогенетическое, исследования эффектов ТРЕКРЕЗАНА были проведены на различных биологических моделях. Отметим, что канонизированные представления Г. Селье об обязательном вовлечении в стресс-реакцию «триады» — желудка, надпочечников и тимуса, а также его постулаты о том, что решающее значение в осуществлении стресс-реакции имеет активация «гормональной оси»: гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников, с возбуждением симпатoadреналовой системы и выбросом в кровь катехоламинов, составили «идеологическую канву» большинства экспериментов, результаты которых, в общем виде, мы приведем ниже.

Решающее значение в осуществлении стресс-реакции имеет активация системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников и возбуждение симпатической нервной системы, в результате которого выделяются катехоламины.

Исследования проведены на белых крысах — самцах, массой 180 — 200 г.

Животные были разделены на 4 группы, по 10 животных в каждой:

- 1 — интактные животные;
- 2 — ТРЕКРЕЗАН, 5 мг/кг внутрибрюшинно;
- 3 — стресс;
- 4 — ТРЕКРЕЗАН 5 мг/кг внутрибрюшинно и через 1 час стресса.

В опытах использовали модель жесткого иммобилизационного стресса по Селье — 6 час. Через 2 часа после окончания стрессового воздействия проводили оценку активности адренергической и гипофизарно-адреналовой систем.

Концентрацию кортикостероидов в плазме крови и адреналина в надпочечниках определяли хроматографически на колонках с силикагелем и флюорометрическим триоксииндольным методом. Спектры флюоресценции измеряли на спектрофлуориметре. Антистрессовый эффект препарата оценивали также по наличию язвенных поражений слизистой желудка. Определялось число животных с такими поражениями, а также количество язв и их длина на один желудок.

Жесткая иммобилизация крыс вызывает повышение содержания кортикостероидов в плазме крови в 2,5 раза и в 2 раза в надпочечниках. При этом концентрация адреналина в надпочечниках снижается. Язвенные поражения слизистой желудка, возникающие вследствие адренергической вазоконстрикции и ишемии, отмечены у всех животных. Количество их на

один желудок составило $3,5 \pm 0,6$, а средняя длина — $4,63 \pm 0,58$ мм.

Внутрибрюшинное введение ТРЕКРЕЗАНА не вызывает у крыс существенных изменений исследуемых показателей.

Предварительное введение препарата и последующее стрессовое воздействие позволило отметить снижение количества язв до $1,1 \pm 0,3$, а их общей длины до $0,57 \pm 0,11$ мм. ТРЕКРЕЗАН предупредил стрессовую активацию адренергической и гипофизарно-адреналовой систем.

Болевой гиподинамический стресс.

Тестом антистрессового действия служило подвешивание крыс на сутки за кожную шейную складку по методике И.И. Брехмана, Ю.И. Добрякова, А.И. Танеевой (Известия Сиб. отдел. АН СССР, 1969, вып. 2). Эксперименты проводились на беспородных крысах-самках весом 80 — 100 г. ТРЕКРЕЗАН вводился однократно в дозах 5 и 0,5 мг/кг внутрибрюшинно.

Как известно, стресс является неспецифической защитной реакцией, которая возникает в ответ на действие повреждений самой различной природы. В эксперименте на животных эта реакция морфологически выражается гипертрофией надпочечников, уменьшением веса лимфоидных органов, изъязвлениями в желудочно-кишечном тракте.

ТРЕКРЕЗАН в дозе 0,5 мг/кг предотвращает увеличение веса надпочечников, препятствует инволюции вилочковой железы и селезенки у животных, подвергав-

шихся стрессу. Язвы на слизистой желудка не наблюдались (рис. 5). Рассчитанный по формуле Ю.И. Добрякова коэффициент антистрессовой активности (КАА) ТРЕКРЕЗАНА в дозе 0,5 мг/кг равен 6. Эталон сравнения: дибазол — 2,1; элеутерококк — 2,3.

Антигипер- и гипотермическое действие.

Гипертермическое действие изучали на крысах (ректальная температура) и мышах (продолжительность жизни). Время жизни животных определяли по остановке дыхания. Гипертермию вызывали, помещая животных в суховоздушную камеру при температуре +50 °С. В группе контрольных животных ректальная температура увеличивалась на 2,7±0,04 °С. предварительное введение ТРЕКРЕЗАНА (0,5 и 5 мг/кг) снижало этот показатель до 1,1±0,02 °С и 1,8±0,03 °С соответственно дозе. Более высокий антигипертермический эффект отмечен для дозы 0,5 мг/кг и в тесте на продолжительность жизни (таблица 4).

Таблица 4. Антистрессовая активность ТРЕКРЕЗАНА.

Виды активности		Контроль	ТРЕКРЕЗАН	
			0,5 мг/кг	5,0 мг/кг
1	Устойчивость к повышенной температуре (50°С); время жизни, мин.	7,3±3,1	35,6±2,7	27,8±2,9
2	Устойчивость к холоду (+8°, 10 мин.); ректальная температура, °С	35,5±0,2	36,2±0,3	37,0 ±0,1
3	Противогипоксическое действие (продолжительность жизни, 10.000м), мин.	2,1±0,3	5,5±0,5	6,8 ±0,7
4	Устойчивость к гемической гипоксии; выживаемость, %			
	а. Нитрат натрия	10	55	80
	б. Анилин	10	100	40
5	Актопротекторная активность (длительность плавания), мин.	24,6±2,3	42,1±6,4	84,3±4,2
6	Скоростная физическая работоспособность (длительность бега), мин.	73,7±8,1	171,3±28,8	76,2±13,3
7	Противотоксическое действие; (углекислый свинец 12 г/кг) время жизни, час	16,2±2,1	21,6±1,3	22,5±1,1

Гипотермическому действию (10-минутное воздействие холодом, +8 °С) подвергали мышей после 5 дней внутрибрюшинного введения ТРЕКРЕЗАНА (0,5 и 5,0 мг/кг ежедневно). Через 10 и 60 минут измеряли

ректальную температуру. Результаты экспериментов выявили способность препарата поддерживать исходную температуру тела животных, в то время как в контрольной группе её значения снижались почти на два градуса.

Противогипоксическое действие.

Противогипоксическое действие изучали на моделях острой гипобарической гипоксии и гемической гипоксии, вызванной метгемоглобинообразователями.

Острую гипобарическую гипоксию у беспородных белых мышей весом 18—22 г создавали в специальной «проточно-вытяжной» барокамере. Животных «поднимали» на высоту 6000 м при скорости подъема 20 м/сек. На данной высоте животных выдерживали в течение 2 мин, а затем с той же скоростью «поднимали» на высоту 10000 м, где они и пребывали до летального исхода (остановка дыхания). Критерием оценки эффективности препарата при острой гипобарической гипоксии служила продолжительность жизни животных. ТРЕКРЕЗАН вводили внутрибрюшинно в дозах 0,5 и 5,0 мг/кг массы за 30 мин до опыта (таблица 4). Защитный противогипоксический эффект сохранялся в течение 6 часов после введения препарата.

Гемическую гипоксию вызывали введением нитрата натрия и анилина. ТРЕКРЕЗАН мыши получали в течение 6 дней в дозе 0,5 и 5,0 мг/кг ежедневно. На седьмой день животным вводили внутрибрюшинно нитрат натрия 180 мг/кг и в течение последующих трех суток учитывали количество погибших мышей.

В аналогичных условиях изучена и выживаемость животных, которые предварительно получали ТРЕКРЕЗАН и затем анилин в дозе близкой к ЛД₅₀. ТРЕКРЕЗАН в дозе 0,5 мг/кг повышал выносливость мышей к гемической гипоксии, вызванной анилином до 100 %.

Общая физическая выносливость (аэробный режим).

Актопротекторная активность оценивалась по времени плавания (до полного утопления) с грузом 8 % от массы тела, в специальной ванне при температуре воды 28—30 °С. Препарат вводили в дозе 0,5 и 5,0 мг/кг за 30 минут до начала опыта — однократно и многократно (10 дней). Из данных таблицы 4 следует заключение, что ТРЕКРЕЗАН обладает эффективным актопротекторным действием, особенно в дозе 5 мг/кг. Многократное введение препарата 0,5 мг/кг в течение 10 дней также отразилось на максимальной длительности плавания мышей — опытная группа животных обладала более значимой актопротекторной активностью по сравнению с контрольной группой: 220±17 мин и 127±14 мин, соответственно.

Скоростная выносливость (анаэробный режим).

Скоростная физическая работоспособность изучена методом принудительного бега мышей в тредбане, при скорости движения полотна 40 м/мин. Выносливость определялась по времени от начала эксперимента, до момента наступления такой степени утомления, что животные, подвергшиеся действию электрического тока (90 В), не могут оторваться от проводов с электротоком.

ТРЕКРЕЗАН 0,5 мг/кг почти в 2,5 раза увеличивает длительность бега мышей в тредбане, по сравнению с контрольной группой животных (таблица 4).

Стресс — протективные свойства.

В эксперименте использована модель конфликтной ситуации, которая создается столкновением 2-х рефлексов, питьевого и оборонительного путем пропускания электрического тока (80 В) через поилку. Опыт начинается с тренировки у крыс чувства жажды и навыка взятия воды из поилки в камере. Животные содержатся на сухом корме в течение 48 часов, затем, в одно и то же время суток, на протяжении трех дней, крыс помещают в камеру, где они получают воду из поилки в течение 10 мин. В день опыта через 5 сек. после начала питья, крысам наносится электрическое раздражение. В течение 20 минут регистрируются показатели поведения крыс: количество взятия воды, число подходов к поилке и величина общей двигательной активности. Показатели фиксировали ФЭУ-счетчиками. Используются белые беспородные крысы-самцы массой 160—170 г.

В группе животных принимавших ТРЕКРЕЗАН по 0,5 и 5,0 мг/кг, при свободном выпаивании в течение 14 дней, двигательная активность животных отличается от показателей контрольной группы (таблица 5). Увеличивается число подходов к поилке почти в 1,5 и 2 раза, соответственно дозе, а количество выпитой воды возрастает на 23 и 40 % по сравнению с контролем, что свидетельствует о снижении уровня тревоги у подопытных животных.

Таблица 5. Влияние ТРЕКРЕЗАНА на поведение животных в условиях конфликтной ситуации (в % относительно контрольных показателей).

Исследуемые группы	Число подходов к поилке	Число взятий воды	Общая двигательная активность
ТРЕКРЕЗАН, 0,5 мг/кг	143,3±3,7	123,1±2,6	148,4±6,2
ТРЕКРЕЗАН, 5,0 мг/кг	190,5±6,4	142,7±3,2	164,3±7,0

Исследование действия ТРЕКРЕЗАНА на поведение мышей в условиях эмоционального стресса проводили на мышах-самцах массой 18—20 г, получавших препарат в течение 10 дней при свободном выпаивании. В тесте «Открытое поле» стресс-ситуацию создавали включением четырех ламп мощностью 60 Вт. Поведение животных на открытой площадке 40 x 40 см оценивали по следующим параметрам: вертикальная двигательная активность (стойки), горизонтальная двигательная активность (переход с квадрата на квадрат) и «норковый рефлекс» (заглядывание в отверстия). Полученные результаты свидетельствуют, что, ориентировочно, исследовательские реакции в опытных группах мышей не только не уменьшились, но и превалируют над показателями интактных животных (таблица 6).

Таблица 6. Влияние ТРЕКРЕЗАНА на поведение мышей в тесте «открытое поле».

Исследуемые группы	Горизонтальная двигательная активность	Стойка	Заглядывание в отверстие
Интактная	29,3±0,7	0,9±0,5	7,2±1,1
Контроль	20,5 2,2	0,5 0,2	5,4 0,8
ТРЕКРЕЗАН, 0,5 мг/кг	28,2±1,1	0,9±0,4	6,9±1,0
ТРЕКРЕЗАН, 5,0 мг/кг	31,4±1,3	1,3±0,6	10,3±0,9

Противоневротическое действие.

Оценка психотропной активности ТРЕКРЕЗАНА на мышах показала отсутствие у него таковой (таблица 7).

Таблица 7. Влияние ТРЕКРЕЗАНА на психотропную активность.

Исследованные группы	Гексеналовый сон, мин	Апоморфиновая стереотипия, мин	Ареколиновый гиперкинез, мин	Коразол — длит. жизни, мин.
Интактная	57±16,3	47±0,08	10±0,02	3,0±0,04
ТРЕКРЕЗАН, 0,5 мг/кг	68±10,6	47±0,06	10±0,02	3,0±0,04
ТРЕКРЕЗАН, 5,0 мг/кг	66±11,7	45±0,05	11±0,04	2,5±0,02

Отсутствие выраженного психотропного действия у ТРЕКРЕЗАНА, по сравнению со структурными аналогами производных феноксисукусной кислоты (журнал «Фармакология и токсикология» 1969, № 6, стр. 747—758), убедительно свидетельствует в пользу того, что данный препарат может быть использован в качестве биологически активной добавки.

Способность ТРЕКРЕЗАНА устранять ранние симптомы невроза оценивалась в эксперименте на собаках. У последних моделировался невроз человека (экспериментальный невроз по Павлову), путем действия на мозг определенной нагрузки аналитико-синтетическая деятельность в условиях хронического дефицита времени, отведенного на такую работу мозга, при высоком уровне мотивации.

Такой невроз, классифицируемый по этиологическому признаку, получил название информационного (М. М. Хананашвили, «Экспериментальная патология высшей нервной деятельности», М., «Медицина», 1978, стр. 243). Нагрузка на аналитико-синтетическую деятельность мозга создавалась выработкой 3-х двигательных-пищевых условных рефлексов, подкрепляемых из трех разных кормушек, с последующим определением максимума времени удержания в памяти следа условного сигнала (время отсрочки), что используется как тест на краткосрочную память.

Дефицит времени создавался путем сокращения интервалов между применением отдельных условных сигналов, используемых для отсрочки, т. е. интервалов между отдельными пробами по определению максиму-

ма краткосрочной памяти. Высокий уровень мотивации создавался регуляцией уровня голода.

До невротизации, у всех животных максимум отсрочки (максимум удержания следа краткосрочной памяти) колебался в пределах 2—5 минут. Интервал между отдельными тестами составлял 2–3 минуты, а уровень голода у всех собак создавался суточным голоданием. Невротизации подвергалась 21 собака. С этой целью сокращался интервал между отдельными тестами до 10—15 секунд. Прочие условия эксперимента не менялись.

Первая группа подвергалась невротизации без какого-либо фармакологического воздействия. Ранняя стадия невроза характеризовалась циркулярным течением: изменялось нормальное соотношение возбужденного и тормозного процесса в мозгу, вследствие чего возбужденное состояние животного через некоторое время (2—5 дней) сменялось тормозным, подавленным состоянием. И так повторялось несколько раз. Отмечалась высокая эмоциональная возбудимость (визг, лай, скуление), удлинение времени возвращения на стартовую площадку (клетку), интенсивное выпадение шерсти, чесание, потеря веса, изменение сердечного ритма (тахикардия), одышка, ослабление краткосрочной памяти, что выражалось в уменьшении максимума отсроченной реакции, хотя на этой стадии наблюдались периоды нормальной высшей нервной деятельности и вегетативные нарушения носили нестабильный характер. Спустя 1—3 месяца отклонения от нормальной деятельности приобрели стабильный характер, т. е. они чередовались с промежутками нормальной деятельности. Од-

новременно наблюдалось резкое снижение функции краткосрочной памяти вплоть до ее полного угнетения, появление гиперкинезов, трофических язв. При этом возникали грубые нарушения сердечного ритма ЭКГ и регуляции кровяного давления (стадия стабильного невроза).

Вторая группа собак получала ТРЕКРЕЗАН сразу после возникновения ранних (нестабильных) проявлений экспериментального невроза в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 20 дней. Через 20 дней после введения препарата исчезли симптомы экспериментального невроза: животные успокоились, прибавили в весе в среднем на 10 % (таблица 8), прекратилось выпадение шерсти и появился новый волосяной покров, исчезла одышка, тахикардия, в три раза уменьшилось время возвращения на стартовую площадку. Этот лечебный эффект был стабильным в течение всего периода введения препарата и после прекращения приема ТРЕКРЕЗАНА удерживался в течение 3-х месяцев. Таким образом, ТРЕКРЕЗАН устраняет начальные, нестабилизировавшиеся проявления экспериментального невроза.

Таблица 8. Изменение веса тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и времени возвращения на стартовую площадку (ВВ) после применения ТРЕКРЕЗАНА у собак при экспериментальном неврозе.

Тесты	Группа	До невроза	Сроки исследования, дни	
			Предневро- тическое со- стояние	Через 20 дней после лече- ния
Вес, кг	Опыт	12,3±2,7	11,2±3,1	12,4±3,0
	Контроль	14,6±1,7	13,7±1,3	12,7±1,3
ЧСС	Опыт	72±2	87±1	72±2
	Контроль	70±2	83±1	86±2
ВВ, сек	Опыт	10	50	16
	Контроль	12	56	64

Следующая серия экспериментов по исследованию повышения устойчивости животных к стрессовым воздействиям с помощью ТРЕКРЕЗАНА, выполнена с использованием модели длительной групповой изоляции, на крысах линии Вистар. Секс-конфликтную ситуацию создавали, размещая животных в специально сконструированные клетки, разделенные на три отсека сетчатой перегородкой, в определенной последовательности: самцы, семейная колония, самки. В этих условиях у животных развивается стрессовое состояние с отчетливыми изменениями в поведении, гормональном статусе и репродуктивной функции взрослых особей, а также с нарушениями в постнатальном развитии потомства.

ТРЕКРЕЗАН животные получали через поилку, растворенным в воде, из расчета 5 мг/кг в сутки, в тече-

ние всего периода пребывания в условиях конфликтной ситуации. Количество эозинофилов не различалось среди самцов и самок (интактная группа). Лейкоциты в 1 мкл крови составляли 8—10 тысяч. У крысят регистрировали вызванные потенциалы в соматосенсорной коре мозга, в ответ на электростимуляцию контрлатерального седалищного нерва. Параметры вызванного потенциала у крысят, характеризуют степень развития их нервной системы в определенном возрасте:

- степень миелинизации нервных волокон;
- степень формирования синаптических образований.

Воздействие секс-конфликтной ситуации вызывает снижение числа эозинофилов в крови животных (контрольная группа). Введение крысам ТРЕКРЕЗАНА способствует удержанию уровня эозинофилов на исходном уровне (опытная группа).

Крысята, рожденные в условиях нелеченого стресса родителей, по своим показателям существенно отличаются от потомства интактной группы (таблица 9).

По длительности подсосного периода и возрасту половой зрелости представители потомства от родителей, получавших ТРЕКРЕЗАН, даже несколько опережают сверстников из интактной группы. Крысята из группы «опыт» рождаются с нервной системой, опережающей в развитии таковую у потомства животных интактной группы (таблица 10).

Таким образом, в условиях конфликтной ситуации у крыс возникает стрессовое состояние, которое отражается на репродуктивной системе и наследственных

признаках. Крысята рождаются с неоформленной нервной системой и число рожденных животных значительно меньше, чем в интактной группе. ТРЕКРЕЗАН оказывает защитное действие на взрослых особей, что сказывается в дальнейшем на параметрах функциональной активности нервной системы крысят: более развитые синаптические контакты и большая степень миелинизации нервов.

Таблица 9. Воздействие ТРЕКРЕЗАНА на постнатальное развитие потомства.

Показатели	И н т а к т - ные	Контроль (стресс)	Опыт (стресс + ТРЕКРЕЗАН)
Приплод (голов)	11±2	5±1	10±1
Число приплодов за 3 месяца	10±1	5±1	10±1
Вес крысят при рождении (г)	3,5±0,2	2,5±0,1	3,7±0,1
Продолжительность подсосного периода (дней)	22±2	42±5	20±1
Возраст половой зрелости (дней)	45±4	80±5	35±3
Вес половой зрелости (г)	120—140	120—140	120—140

Таблица 10. Основные показатели вызванных потенциалов в сенсомоторной коре мозга крысят линии Вистар.

Группы животных	Возраст крысят, дней	Характеристика вызванных потенциалов		
		Латентный период негативной волны, мс	Длительность негативной волны, мс	Амплитуда негативной волны, мкВ
Интактные	10	62±1	67±1	52±1
	15	42±1	62±1	65±1
	25	38±1	57±1	72±2
Контроль (стресс)	10	0	0	0
	15	67±1	73±2	48±1
	25	42±1	62±1	62±1
Опыт (стресс+ТРЕКРЕЗАН)	10	40±1	61±1	57±1
	15	39±1	55±1	67±1
	25	37±1	47±1	60±2

Общая дегидратация организма.

Экстремальные условия вызывают существенные расстройства в регуляции водно-солевого гомеостаза. Общее обезвоживание организма сопровождается развитием характерных признаков общего адаптационного синдрома. Для коррекции нарушений при дегидратации организма использовали ТРЕКРЕЗАН в дозе 20 мг/кг. Опыты проведены на морских свинках. Общую дегидратацию вызывали путем содержания животных на полностью обезвоженной диете. Материал для гистологических исследований брали на 3, 6 и 12 сутки периода обезвоживания, что соответствует легкой, средней и тяжелой степени дегидратации, и по окончании 1, 3 и 6 недель периода реадaptации.

На 3 сутки дегидратации изменения в коре надпочечников носят компенсаторно-приспособительный характер: увеличивается на 3 % общая ширина коры, в эндокриноцитах активируются ядра, отмечается гипертрофия агранулярной эндоплазматической сети и комплекса Гольджи. Увеличивается объем митохондрий и уменьшается объем липидных включений. На 6 сутки дегидратации отмечаются признаки деструкции гормонообразующих клеток и стенок гемокапилляров. Отмечена гипертрофия ультраструктур. На 12 сутки обезвоживания отмечается углубление дистрофических и деструктивных изменений в микроструктуре желез: потеря четкости межклеточных границ и плазматических мембран, вакуолизация цитоплазмы.

Животные, получавшие ТРЕКРЕЗАН, легко переносили дегидратацию 6 суток, оставаясь подвижными и сохраняя аппетит. Свинки контрольной группы в этот срок были уже вялыми и плохо поедали корм. Однако, к концу эксперимента, на 12 сутки, состояние обеих групп животных выровнялось и было тяжелым.

У животных опытной группы на 3 сутки лучше выражены гиперпластические процессы в адренокортикоцитах, сохраняется архитектура пучковой зоны. Отмечено повышение активности щелочной фосфатазы, в контроле — снижение (гистохимический метод).

На 6-е сутки опыта четко проявляется протективное действие ТРЕКРЕЗАНА: отсутствие очаговой гиперплазии клеток, четко определяется клубочковая зона, митохондрии сохранили мембраны. Относительно высокой остаётся активность щелочной фосфатазы.

В условиях тяжелой дегидратации (12 день) защитное действие ТРЕКРЕЗАНА проявилось в лучшем сохранении структуры паренхиматозных клеток и стенок синусоидальных гемокапилляров.

При использовании ТРЕКРЕЗАНА в период реадaptации, активное восстановление микроструктуры надпочечников отмечено уже на первой неделе. Без применения препарата заметное улучшение начинается только через три недели.

Заслуживает внимания фактор увеличения, относительно объема, ультраструктур на 3 и 6 неделях реадaptации. Это обеспечивает высокий уровень внутриклеточной регенерации при использовании ТРЕКРЕЗАНА, что делает возможным равномерное чередование периодов функциональной активности и покоя. Благодаря этому сохраняется принцип поочередного их включения в работу, что создает необходимые условия для репаративной регенерации и компенсации эндокриноцитов в условиях реадaptации.

Таким образом, ТРЕКРЕЗАН существенно ограничивает уровень повреждения мембранных компонентов стероидсинтезирующих клеток и стенок гемокапилляров. Применение препарата ускоряло начало и интенсивность процесса регенерации клеточных структур в период реадaptации, что сказывается непосредственно на обеспеченности организма кортикостероидами. Следовательно, препарат целесообразно использовать для увеличения сопротивляемости организма экстремальным воздействиям, а также для более быстрого и полного восстановления в период реадaptации.

Исследование стимуляции регенерации печени — органа с огромным спектром физиологических функций — представляло актуальное направление, так как она обладает малыми возможностями регенерации. В свою очередь, регенерация клеток неразрывно связана с окислительно-восстановительными процессами, протекающими на различных уровнях — от органелл до цитоплазматической мембраны.

Таким образом, анализ проведенных исследований позволяет сделать заключение о том, что применение препарата антиоксидантного действия не исключает общей закономерности развития дистрофических и деструктивных изменений в коре надпочечников в условиях общей дегидратации организма тяжелой степени. Однако влияние ТРЕКРЕЗАНА, в значительной мере снижает уровень проявления этих изменений. Как показали наши исследования, биологическая активность мембранопротектора сказывается на восстановлении структуры и функции коры надпочечников в период недельной реадаптации после тяжелой степени дегидратации.

3. Действие на иммунную систему.

Для первичной оценки иммунной системы был использован метод локального гемолиза, позволяющий количественно определить клетки, образующие антитела, — безгелевый вариант локального гемолиза. Эксперименты выполнены на мышах (белых, лабораторных) массой 18—21 грамм. ТРЕКРЕЗАН вводили внутривенно

шинно в дозе 1,0 мг/кг. Антигенная нагрузка — эритроциты барана $2 \cdot 10^8$. Животные, в течение 3 дней, получали препарат и на 5 сутки подвергались декапитации. Из извлеченной затем селезенки готовился гомогенат. В результате подсчета АОК на 10^6 спленоцитов установили, что ТРЕКРЕЗАН стимулирует иммунный ответ по гуморальному типу на 70 %.

Для изучения действия ТРЕКРЕЗАНА на реакцию преципитации препарат вводили *per os* в течение 7 дней 1,0 мг/кг. После этого животных иммунизировали путем внутрибрюшинного введения 1,0 % раствора эритроцитов барана в объеме 0,25 мл. О выраженности гуморального иммунного ответа судили на основании обнаружения в сыворотке мышей гемагглютининов. Реакцию ставили на 7, 14 и 21 сутки после иммунизации (коэффициент рассчитали из значений $\log$ титра). Иммунодепрессивное состояние моделировали введением 40 мг/кг аллоксана внутривенно, за трое суток до забоя. Исследуемые группы обозначены нами условно: Т — ТРЕКРЕЗАН, Т + А — ТРЕКРЕЗАН + аллоксан, К — контроль, А — аллоксан.

Полученные нами данные могут быть представлены в следующем виде:

7 сутки $T/K = 1,6$ $T + A/K = 1,3$ $A/K = 0,73$

14 сутки $T/K = 3,87$ $T + A/K = 3,31$ $A/K = 0,93$

21 сутки $T/K = 3,61$ $T + A/K = 3,38$ $A/K = 1,09$

Анализируя результаты по реакции гемагглютинации, следует отметить, что нарастание титра антител в группе животных, получавших ТРЕКРЕЗАН, достигает максимума на 14-е сутки — 3,87. На фоне умеренной

депрессии иммунной системы в группе животных с экспериментальным диабетом (0,73), предварительное введение животным препарата сопровождается увеличением титра антител на 14 сутки — 3,31.

Методом иммунного гемолиза, при длительном (14 дней) свободном выпаивании раствора ТРЕКРЕЗАНА (доза 1 мг/кг) крысам, установлено наличие в сыворотке крови эффекта задержки гемолиза эритроцитов барана по сравнению с контрольной сывороткой. Гемолиз эритроцитов барана (5 сутки после окончания приема препарата) — величина T_{50} (время гемолиза 50 % эритроцитов) увеличен на 123 ± 11 % по отношению к показателю контрольной группы — $6,5 \pm 0,7$ мин.

Перечисленные выше факторы указывают на иммуностимулирующие свойства ТРЕКРЕЗАНА, выраженные усилением пролиферативной активности β -лимфоцитов.

Углубленное экспериментальное изучение иммуноактивных свойств ТРЕКРЕЗАНА проводили в модельных системах, характеризующих влияние препарата на основные звенья иммунитета — колониобразующую активность полипотентных стволовых кроветворных клеток костного мозга и селезенки, антителогенез, с учетом генного контроля силы иммунного ответа, а также реакции клеточного иммунитета гиперчувствительности замедленного типа. Использовали животных с такими иммунопатологическими состояниями, как прогрессирующий иммунодефицит и иммунокомплексный гломерулонефрит.

Однократное введение ТРЕКРЕЗАНА (внутрибрюшинно) за 1 сутки до иммунизации приводит к дозоза-

висимой стимуляции IgM — антителообразования на Т — зависимый антиген у высоко- и низкоотвечающих мышей (таблица 11).

Таблица 11. Влияние ТРЕКРЕЗАНА на первичной гуморальной иммунный ответ у мышей разных генотипов.

Линия мышей	Доза ТРЕКРЕЗАНА, мг/кг	Количество АОК на селезенку
СВА	—	$89,963 \pm 5742$
	2	$154,218 \pm 14,940$
	20	$173,804 \pm 17,017$
	200	$123,650 \pm 4,665$
В6Д2А1	—	$36,750 \pm 5,017$
	2	55944 ± 6870
	20	85784 ± 9830
	200	71161 ± 7205

Максимальный двукратный эффект наблюдается при использовании дозы 20 мг/кг. Не выявлено влияния препарата на индуктивную и эффекторную фазы гиперчувствительности замедленного типа. ТРЕКРЕЗАН значительно угнетает колониобразующую активность полипотентных стволовых кроветворных клеток.

Препарат эффективен у мышей BalB/c с прогрессирующим иммунодефицитом, характеризующимся подавлением гемо- и лимфопоэза. В дозе 5 мг/кг в течение 1 месяца (12 инъекций), препарат увеличивает количество ядросодержащих клеток в крови, сразу после окончания курса инъекций: у контрольных животных $9,24 \cdot 10^6$ ядросодержащих клеток в 1 мл, после курса лечения — $17,4 \cdot 10^6$ клеток в 1 мл. Через 4 месяца у лечен-

ных животных количество ядродержащих клеток снизилось до $6,96 \cdot 10^6$ в 1 мл, у леченных ТРЕКРЕЗАНОМ составило $13,6 \cdot 10^6$ в 1 мл, что свидетельствует о стойком иммуностимулирующем эффекте ТРЕКРЕЗАНА.

У мышей с иммунокомплексным гломерулонефритом, сопровождающимся протеинурией от 2 до 15 г/л, после курса лечения ТРЕКРЕЗАНОМ, в 80 % случаев наблюдается снижение протеинурии.

Изучение иммунофармакодинамики ТРЕКРЕЗАНА проводили в культуральных системах *in vitro* у доноров и больных ревматоидным артритом. В культурах обогащенной популяции В-лимфоцитов ТРЕКРЕЗАН стимулирует спонтанную и активированную митогеном лаконоса пролиферацию в 2,3—3 раза (рис. 5). У доноров ТРЕКРЕЗАН стимулирует спонтанную пролиферацию мононуклеарных клеток приблизительно в 2 раза, индуцированную фитогемагглютинином в 1,5 раза, а митогеном лаконоса в 1,9 раза.

С целью уточнения характера влияния ТРЕКРЕЗАНА на моноциты и Т-лимфоциты была протестирована активность супернатантов клеток доноров и больных ревматоидным артритом. Интенсивность процессов пролиферации находится под контролем секретируемых Т- и В-клеточных ростовых факторов. Эти данные позволяют предполагать, что под влиянием ТРЕКРЕЗАНА в супернатантах образуются вещества с ростостимулирующей активностью. Препарат усиливает продукцию В-клеточных ростовых лимфокинов.

Таким образом, установлено, что ТРЕКРЕЗАН угнетает колониобразующую активность полипотентных

стволовых кроветворных клеток, увеличивает количество ядродержащих клеток и стимулирует пролиферацию мононуклеарных клеток, т. е. препарат действует на разных этапах образования лимфоцитов из стволовой кроветворной клетки. Препарат стимулирует дифференцировку и функциональную активность более зрелых лимфоцитов и снижает наработку лимфоидных клеток *de novo*.

Выгодной особенностью ТРЕКРЕЗАНА является его усиливающее влияние на функции существующих лимфоцитов, а не на стимуляцию появления новых, функционально незрелых лимфоидных клеток.

Имуностимулирующее влияние ТРЕКРЕЗАНА заключается в усилении гуморального иммунного ответа — прямое стимулирующее влияние на пролиферацию В-лимфоцитов и усиление продукции лимфокинов и монокинов.

Интересные исследования по действию ТРЕКРЕЗАНА на иммунную систему выполнены на индюшатах. Под влиянием ТРЕКРЕЗАНА (5 мг/кг) наблюдалось изменение белковых фракций — уменьшение доли альбуминов и увеличение глобулинов. Уровень глобулинов увеличивался за счет γ -глобулинов. Возрастали лизоцимная активность и бактерицидная активность сыворотки крови, что свидетельствует о стимулирующем действии на выработку факторов неспецифической защиты. Фагоцитарная активность лейкоцитов (в %) также увеличивается при скормлинии ТРЕКРЕЗАНА индюшатам. Результаты этого опыта имеют следующий вид:

	1 день	5 день	30 день	50 день
Контроль	28,5±2,6	3,4±2,3	34,6±1,8	43,2±3,1
Опыт	27,8±2,8	31,0±1,9	45,2±1,9	59,0±6,9

Использованная нами ранее модель депрессии иммунной системы при введении аллоксана, представляет состояние средней тяжести поражения иммунокомпетентных клеток. Для моделирования более глубокого иммунодефицитного состояния использовали циклофосфан.

Внутрибрюшинные инъекции циклофосфана (60 мг/кг) тормозят гуморальный иммунный ответ и оказывают иммуносупрессивное действие в течение пролиферативной и неproлиферативной фаз иммунного ответа.

Индекс стимуляции 2,13 достигается при профилактическом приеме препарата ТРЕКРЕЗАН 10 мг/кг до введения антигена. При введении иммунодепрессанта в различных вариантах сочетания с ТРЕКРЕЗАНОМ эффект стимуляции отсутствует, а наступает так называемая поликлональная толерантность.

При использовании ТРЕКРЕЗАНА в дозе 1 мг/кг индекс стимуляции составил 4,8 (контроль 1,1 — число АОК в селезенке). При моделировании иммунодефицитного состояния индекс стимуляции составил 6,9 на фоне профилактического приема ТРЕКРЕЗАНА по отношению к данным АОК в группе животных с циклофосфаном, где отмечалась иммуносупрессия — индекс стимуляции — 0,3.

Выявлено значительное нарастание титра гемагглютинации у животных: через 5 суток после иммунизации титр антител составил 234,6±2,1 (в контроле — 19,3±0,4), через 10 суток — 492±2,6 (контроль 32,8±1,0). ТРЕКРЕЗАН в этом случае вводился мышам в дозе 1 мг/кг в течение недели.

Препарат, таким образом, используется и как стимулятор антителопродукции, и для получения высоких титров антител.

4. Стимулирующее действие на процессы регенерации.

Соединительная ткань в живом организме определяет главную адаптационную характеристику реактивности организма — скорость и темп мобилизации материальных ресурсов для адаптации. Система соединительной ткани организма является центральным и главным местом действия, своеобразной «мишенью» нейроэндокринных и других регламентирующих воздействий, направленных на регуляцию гомеостаза. Реализация адаптационного синдрома при стрессе невозможна без генерализованного включения соединительной ткани как конечного звена его реализации. Оценка функциональной активности соединительной ткани включает методы, регистрирующие ее способность к регуляции в пределах пораженной тканевой зоны — местный адаптационный синдром.

Все экспериментальные исследования были проведены на белых лабораторных крысах, масса около

200 г (Слущкий Л. И., Рижский институт травматологии и ортопедии, Латвия). В межлопаточной области у наркотизированной крысы ножницами производится циркулярный разрез кожи до подлежащей фасции (диаметр разреза 15 мм). В образовавшееся сечение вводилось кольцо из оргстекла диаметром 20мм, край которого выступал над кожей и предотвращал эпителизацию дефекта. На 7 день, когда грануляционно-фиброзная ткань в дефекте достигала максимального развития, животное умерщвляли и извлекали вновь образовавшуюся ткань для комплексного биохимического анализа.

По этой системе определялись следующие компоненты ткани:

- а) дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) как показатель количества клеточных элементов;
- б) рибонуклеиновая кислота (РНК) как показатель биосинтетической активности клеток;
- в) оксипролин как показатель содержания в ткани главного фибриллярного белка — коллагена;
- г) тирозин как показатель содержания в ткани белков неколлагеновой природы;
- д) гексозамины как суммарный показатель всех гликопротеидов ткани;
- е) гексурановые кислоты как показатель содержания в ткани гликозаминогликанов;
- ж) гексозы как показатель содержания в ткани гликопротеинов;
- з) сиаловые кислоты как показатель содержания в ткани одного из классов гликопротеинов — сиалогликопротеинов.

Кроме того, производилось фракционирование гликозаминогликанов с помощью метода, основанного на различной растворимости в солевых растворах цетилпиридиновых производных отдельных фракций гликозаминогликанов. Используемая модификация этого метода позволила выделить три фракции:

- 1) фракция, растворимая в 0,4 М растворе хлористого натрия-гиалуронат;
- 2) фракция, растворимая в 1,2 М растворе хлористого натрия-хондроитин-сульфаты и дерматан-сульфат;
- 3) фракция, растворимая в 2,1 М растворе хлористого натрия-гепарин, гепарин-сульфат и гиперсульфатированные хондроитин-сульфаты.

Взвешиванием определялась масса образовавшейся грануляционной ткани и сухой остаток.

Результаты биохимических анализов рассчитывались как концентрация (в г/100 г высушенной обезжиренной ткани) и как абсолютное содержание определяемых компонентов во всей новообразованной ткани.

При аппликации ланолин-вазелиновой мазевой основы, содержащей 1 % ТРЕКРЕЗАНА, примерно у 50 % животных происходило преждевременное (4-5 день после имплантации) выпадение колец, которые выталкивались интенсивно образующейся грануляционно-фиброзной тканью. Прирост массы ткани составил 40 %.

ТРЕКРЕЗАН вызывает повышение в ткани ДНК (рис. 6), что свидетельствует об интенсификации пролиферации клеток. Отношение оксипролин/тирозин не претерпевает изменений ($K_{\text{линимент}}=0.56$; $K_{\text{трекрезан}}=0.56$)

по отношению к данным группы животных «линимент», что существенно выше показаний коэффициента контрольной группы — 0,42.

Повышение отношения гексуроновые кислоты/гексозамины в группе «ТРЕКРЕЗАН» — 0,86 (контроль — 0,26; «линимент» — 0,43) указывает на увеличение доли гликозаминогликанов в общей массе гликопротеидов, которые особенно важны для нормального фибриллогенеза.

Содержание сиаловых кислот в ткани находится на одном уровне с группой «линимент».

Отмечаются изменения и в распределении фракций гликозаминогликанов по сравнению с данными контрольной группы. Имеет место нарастание фракции, основным компонентом которой является гиалуронат («0,4 М») и уменьшение фракции «2,1», состоящей из гепарина, гепаран-сульфата и гиперсульфатированных хондроитин-сульфатов. Этот характер изменений указывает на, своего рода, «омоложение» грануляционно-фиброзной ткани, так как накопление гликозаминогликанов в очаге репарации начинается с накопления гиалуроната (таблица 12).

В следующих сериях экспериментов было исследовано действие ТРЕКРЕЗАНА на биохимические показатели соединительной ткани в линименте ланолин/касторовое масло (1:2).

Препарат в концентрациях 0,1 и 0,5 % вызывает увеличение массы грануляционно-фиброзной ткани, особенно ее сухого остатка. Он возбуждает значительную интенсификацию пролиферации клеточных эле-

ментов, о чем свидетельствует увеличенное накопление ДНК. Препарат повышает также и содержание гликозаминогликанов (гексуроновых кислот) в грануляционно-фиброзной ткани. Этот сдвиг представляет благоприятный фон для наблюдаемого умеренного увеличения содержания коллагена (оксипролина) — рис. 7.

При фракционировании гликозаминогликанов отмечено, что накопление последних происходит в значительной мере за счет сульфатированной и гиперсульфатированной фракций, способствующих фибриллогенезу. Высокие концентрации ТРЕКРЕЗАНА (5,0 %) в линименте вызывают обратный эффект — снижение гликозаминогликанов.

Следует отметить, что ТРЕКРЕЗАН оказывает противовоспалительное действие, на что указывает уменьшение концентрации сиаловых кислот. Содержание сиалогликопротеинов в грануляционно-фиброзной ткани пропорционально интенсивности воспалительной реакции.

Полученные данные позволили предположить возможность использования ТРЕКРЕЗАНА в качестве средства стимуляции эпителизации раневого эффекта. В таблице 12 представлены данные биохимического анализа кожи из раневого дефекта.

Таблица 12. Биохимические компоненты лоскута кожи с раневым дефектом на 7-й день после операции (г/100 г высушенной обезжиренной кожи) при действии ТРЕКРЕЗАНА*.

Компоненты	Концентрация ТРЕКРЕЗАНА			Линимент
	0,1 %	0,5 %	5,0 %	
ДНК	2,25±0,18	2,64±0,3	2,0±0,22	2,63±0,08
РНК	1,52±0,14	1,6±0,19	1,5±0,28	1,11±0,06
Оксипролин	3,72±0,17	3,62±0,21	4,67±0,34	2,48 0,34
Тирозин	1,64±0,11	1,76±0,09	1,71±0,17	2,75±0,12
Гексозамины	0,74±0,07	0,8±0,06	0,79±0,07	1,08±0,03
Сиаловые кислоты	0,3±0,03	0,35±0,04	0,35±0,04	0,86±0,01

* — линимент ланолин/касторовое масло 1:2

И на этой экспериментальной модели ТРЕКРЕЗАН оказывает благоприятное действие. Ускоряется заживление раны, о чем свидетельствует значительное повышение содержания оксипролина. Этому повышению соответствует снижение концентрации неколлагеновых компонентов — тирозина и гексозаминов. Отмечается также весьма выраженное снижение уровня сиалогликопротеинов; ослабление воспалительных явлений заметно и при визуальном наблюдении за раневым дефектом.

Таким образом, при действии ТРЕКРЕЗАНА отмечено ускорение заживления ран, а образующийся регенерат существенно не отличается от нормальной кожи. Наблюдается повышение концентрации наиболее важ-

ных для супрамолекулярной организации ткани биополимеров коллагена и гликозаминогликанов.

В экспериментах на крысах с удаленной частью печени изучено действие ТРЕКРЕЗАНА на процессы регенерации гепатоцитов, а также на системы окисления и энергетического сопряжения в печени (Расулов М. Таджикский государственный медицинский институт, г.Душанбе).

У белых беспородных крыс-самцов массой 150—180 г удаляли 2/3 массы печени. После операции животным в опытной группе однократно внутрибрюшинно вводили ТРЕКРЕЗАН в дозе 25 мг/кг, а через 24 часа инъекцию повторяли. Эвтаназию крыс проводили через 48 часов после окончания операции. В качестве тканевых препаратов использовали гомогенаты и митохондрии гепатоцитов.

В группе животных, получавших ТРЕКРЕЗАН, электронно-микроскопические исследования выявили, что большинство паренхиматозных клеток печени не несут признаков деструктивных процессов вне зависимости от их локализации по длине балки. Количество митохондрий в гепатоцитах весьма значительно. В гепатоцитах животных контрольной группы наблюдается выраженный отек цитоплазмы, сопровождаемый значительными деструктивными процессами. Между гидратированными зонами редко располагаются участки с эндоплазматическим ретикуломом и округлыми мелкими митохондриями.

Таблица 13. Данные морфометрических исследований гепатоцитов при регенерации и действии ТРЕКРЕЗАНА.

Исследуемые показатели	Исследуемые группы животных		
	Интактные	Контроль	Опыт
Площадь гепатоцитов, мкм ²	450±20	460±25	660±30
Суммарное количество клеток в фазе митоза, %	0,62±0,03	0,71±0,04	1,28±0,05
«Удельный вес» клеток в период метафазы и анафазы, %	41±2	44±2	64±3
Митотический индекс гепатоцитов	9,2±1,7	10,5±2,1	22,0±2,1

Суммарное количество клеток в различных фазах митоза составило у интактных крыс 0,62±0,03 % от общего количества клеток. Этот показатель в группе контрольных животных составил 0,71±0,04 %, а в группе «опыт» — 1,28±0,05 %. Митотический индекс гепатоцитов в периоде метафазы и анафазы имел следующие значения в группах животных: интактная — 9,2±1,7, контрольная — 10,5±2,1, опыт 22,0±2,1 (таблица 13). Морфологический анализ говорит о деструктивных процессах в гепатоцитах при удалении 2/3 печени у животных, причем страдают в основном ламеллярные и белоксинтезирующие структуры клеток. В печени опытных животных наблюдается значительная активация всех анаболических процессов, реально обеспечивающих компенсацию на микроструктурном уровне утраченной части паренхимы печени.

При исследовании дыхательной функции митохондрии (полярографически) установлено, что ТРЕКРЕЗАН вызывает уменьшение скорости переноса кислорода в митохондриях гепатоцитов и изменяет их дыхательный коэффициент (рис. 8). Таким образом, ТРЕКРЕЗАН вызывает эффект разобщения, который зависит от активности митохондриальной фосфолипазы А₂. Под влиянием ТРЕКРЕЗАНА скорость окисления НАД•Н по внешнему пути существенно увеличивается (рис. 9). Сравнение цитохромоксидазной активности в гепатоцитах животных опыт — контроль выявило, что в митохондриях (МХ) печени крыс, принимавших ТРЕКРЕЗАН, была снижена скорость окисления аскорбата в присутствии ТМФД. Это возможно, с одной стороны, при снижении концентрации цитохромоксидазы, а с другой — при вымывании части десорбированного цитохрома С (таблица 14).

Таблица 14. Влияние ТРЕКРЕЗАНА на цитохромоксидазную активность в митохондриях печени крыс.

Группа жи- вотных	Скорость дыхания, нмоль О2 (1 мг/мин)				Цитох- ром Р-450 Нмоль
	V ₀	ТМФД; мкМ		ТМФД 800 мкМ + ци- тохром	
		400	800		
Интактная	6,6±0,3	112,0±9,7	162,0±12,3	323,0±11,9	10,4±0,5
Контроль	7,1±0,3	97,5±6,9	172,0±10,1	386,0±10,1	11,9±0,6
Опыт (ТРЕКРЕ- ЗАН)	7,5±0,4	89,2±6,2	148,0±4,7	361,0±6,9	25,6±1,9

ТМФД — N, N, N, N — тетраметил, n — фенилендиамин HCl

Полученные данные свидетельствуют о включении ферментных механизмов дыхания.

Интенсивность Fe^{2+} — индуцируемой хемилюминесценции в гомогенатах печени крыс существенно возрастает в исследуемой группе животных «контроль». Введение ТРЕКРЕЗАНА частично гепатэктомированным крысам существенно снижает интенсивность процессов перекисного окисления липидов. А также значительно увеличивает содержание цитохрома P-450 в микросомах гепацитов. Этот эффект указывает на ингибирование цитохромоксидаз и позволяет предположить, что ТРЕКРЕЗАН действует в качестве индуктора цитохромов.

Таким образом, установлено, что ТРЕКРЕЗАН стимулирует репаративные процессы, изменяя митотический индекс гепацитов, и влияет на органеллы. Под действием препарата происходит уменьшение скорости переноса кислорода в митохондриях, уменьшение цитохромоксидазной активности и увеличение количества цитохромов. Эффект действия ТРЕКРЕЗАНА реализуется как в цитозоле, так и в матриксе.

5. Регуляция резистентности мембран клеточных элементов крови.

Клетки крови одними из первых реагируют на неблагоприятные условия, в которых может оказаться организм под воздействием внешних и внутренних факто-

ров. Изменения интегральной целостности и функциональной активности, в частности мембран эритроцитов, наблюдаются при гипоксии, температурных воздействиях, повышенной радиации, стрессах, иммунных конфликтах, сердечно-сосудистых заболеваниях, хирургических вмешательствах. Альтерирующее действие на клеточные элементы крови оказывает и внедрение в организм бактериальной микрофлоры и продуктов ее распада. Нарушение структурно-функциональных свойств элементов крови вызывает активацию гемокоагуляции, расстройство процессов микроциркуляции и, как следствие этого, гемодинамические изменения.

Противоанемическое действие.

Изучение процессов деструкции эритроцитарных мембран, проинкубированных с ТРЕКРЕЗАНОМ, проводилось в динамике с использованием метода кислотных эритрограмм. В качестве дестабилизирующего воздействия на эритроцитарные мембраны использовалась соляная кислота (0,002 н), азотнокислый таллий (10^{-4} М) и поле СВЧ при мощности потока плотности 10 мвт/см.

Мембраностабилизирующее действие ТРЕКРЕЗАНА оценивалось по коэффициенту деструкции (КД), характеризующему отношение времени полураспада — лизис 50 % клеточной взвеси, инкубированной с веществом, к времени 50 % лизиса интактных эритроцитов. Получены следующие результаты воздействия на этот показатель различных доз ТРЕКРЕЗАНА (М):

КД 10^{-3} — 0,9; 10^{-4} — 1,7; 10^{-5} — 1,9; 10^{-6} — 2,0; 10^{-7} — 2,1; 10^{-8} — 2,3; 10^{-9} — 2,1

При усилении интенсивности деструкции эритроцитарных мембран, вызванной совместным применением соляной кислоты и азотнокислого таллия, защитный эффект ТРЕКРЕЗАНА (10^{-8} М) выразился в увеличении времени полного распада клеточной популяции до 420 сек. (в пробах сравнения — 240 сек.).

Использование в качестве деструктирующего эритроциты агента поля СВЧ (3 часа, *in vitro*) дало возможность выявить протективное действие ТРЕКРЕЗАНА. В этом случае происходит смещение пика дифференциальных эритрограмм в зону повышенно стойких клеток, а время полной альтерации эритроцитарных мембран удваивается по сравнению с контролем.

В дальнейших исследованиях мембраностабилизирующий эффект ТРЕКРЕЗАНА был подтвержден в опытах *in vivo* на модели фенилгидразиновой анемии (2,5 % раствора, 0,6 мл крысе 200 г), при этом фиксировались следующие параметры: количество, величина и форма эритроцитов; содержание гемоглобина; динамика колебаний уровня ретикулоцитов; цветной показатель; тельца Гейнца. Для нахождения интенсивности процессов метаболизма, определяющих устойчивость мембран эритроцитов, устанавливали уровень АТФ и 2,3-ДФГ (дифосфоглицериновой кислоты) и малоновый диальдегид.

Сравнительный анализ действия ТРЕКРЕЗАНА проведен в четырех экспериментальных группах белых крыс:

- группа «профилактика» — профилактический прием препарата (1 мг/кг) *per os* в течение 6 дней;

- группа «лечение» — лечебный прием препарата через сутки после инъекции гидрохлорида фенилгидразина (ГФГ);
- группа «анемия» — контрольным животным вводили только ГФГ;
- группа интактных животных.

На внезапно усиленный в сосудистом русле эритродиурез после введения фенилгидразина костный мозг животных отвечает реактивно усиленным эритропозом — поступлением в кровь значительного количества ретикулоцитов.

Применение ТРЕКРЕЗАНА для профилактики и лечения экспериментальной гемолитической анемии способствует предотвращению пойкилоцитоза и масовому появлению телец Гейнца. Существенно снижается и количество ретикулоцитов (рис.10). На 8 сутки после введения ГФГ наступает максимальное развитие гемолитического процесса. При использовании ТРЕКРЕЗАНА для коррекции этого процесса, такие показатели как гемоглобин и количество эритроцитов сохраняются в кровотоке на уровне исходных значений по сравнению с данными животных в группе «анемия».

В этот же период (8 сутки) в группе «анемия» существенно повышается уровень АТФ и 2,3 — ДФГ (рис.11). Подъем уровня 2,3 — ДФГ при развитии гемолитических процессов носит адаптивный характер и способствует лучшему насыщению тканей кислородом. В группах «лечение» и при профилактическом приеме ТРЕКРЕЗАНА компенсаторные реакции на введение гемолитического яда снижаются, поскольку препарат защища-

ет мембраны эритроцитов от дезинтегрирующего действия ГФГ.

Явлениям гемолиза при развитии гемолитических анемий сопутствует выход перекислительных реакций из стационарного режима. Так, на 8-е сутки моделирования анемии, уровень малонового диальдегида в 2 раза выше, чем в группе интактных животных. Профилактический прием и лечение крыс ТРЕКРЕЗАНОМ сопровождается ингибированием перекисления липидов эритроцитарных мембран, активированного введением животным ГФГ.

Таким образом, стабилизация мембран эритроцитов ТРЕКРЕЗАНОМ повышает устойчивость организма животных к действию гемолитического яда, способствуя нормализации процессов эритропоэза и развитию клинко-гематологической ремиссии.

СВЧ-протективное действие

Широкое использование электромагнитных полей в различных отраслях народного хозяйства (радиосвязь, телевидение, радиолокация, медицина и т. д.) сделало их одним из экстремальных факторов. ТРЕКРЕЗАН, обладая мембранстабилизирующей активностью, оказался перспективным средством защиты мембраны тромбоцитов от повреждающего действия электромагнитного излучения сверхвысокочастотного (СВЧ) радиодиапазона.

Интенсивность облучения 10 мВт/см^2 приводит к отчетливым изменениям в системе гемокоагуляции: повышению числа тромбоцитов и их адгезивности, акти-

зации фактора Хагемана, замедлению скорости тромбопластин и тромбоинообразования. Такой же эффект нарушений в системе гемостаза имеет место при хроническом воздействии СВЧ интенсивностью в 1 мВт/см^2 . Ежедневный прием животными (кролики) ТРЕКРЕЗАНА в дозе 5 мг/кг позволяет полностью нивелировать эффект воздействия на организм электромагнитного поля СВЧ диапазона. Изменения в активности системы свертывания крови (торможение процесса тромбопластинообразования, увеличение индекса контактной активации почти в два раза, тромбоцитоз, повышение адгезивной способности тромбоцитов, возрастание концентрации фибриногена и появление фибриногена Б, торможение фибринолиза) в группах животных, где с профилактической и лечебной целью применялся препарат, полностью отсутствуют (рис. 12).

Антитромботическое действие.

Влияние ТРЕКРЕЗАНА на электрофоретическую подвижность тромбоцитов изучено в диапазоне концентраций 10^{-3} — 10^{-12} М. Максимальное изменение электрокинетического потенциала тромбоцитов отмечено при инкубации с ТРЕКРЕЗАНОМ в дозе 10^{-7} М на $32,4 \pm 3,7 \%$.

Для моделирования функциональной нагрузки на тромбоциты использовали АДФ (200 мкг/мл), серотонин (160 мкг/мл), адреналин (100 мкг/мл) и тромбин (5 ЕД/мл). Введение в пробы плазмы крови обогащенных тромбоцитами биогенных аминов и тромбина резко снизило их катодфоретическую подвижность до $0,4$ —

0,66 мкм*сек⁻¹*V*см⁻¹ (рис. 13), интактные — 0,86±0,03 мкм*сек⁻¹*V*сек⁻¹.

Предварительная инкубация тромбоцитов с ТРЕКРЕЗАНОМ оказывает защитный эффект при действии индукторов агрегации. И этот эффект не является избирательным по отношению к тому или иному биогенному амину, что свидетельствует о неспецифическом характере защиты тромбоцитов от повреждающих агентов.

Значение критерия Стъдента > 3,25 при числе опытов, равных 10 с вероятностью 0,99 указывает на статистически значимую разность между опытными и контрольными пробами.

Протективное действие ТРЕКРЕЗАНА на функциональную активность тромбоцитов в дальнейших экспериментах подтверждено в тесте «агрегация тромбоцитов».

При дезинтегрирующем действии индукторов (биогенные амины и тромбин) препарат оказывает антиагрегационное действие (рис. 14).

Метаболизм арахидоновой кислоты в тромбоцитах имеет существенное влияние на функционирование этих клеток. Об утилизации эндогенной и экзогенной арахидоновой кислоты (тромбоцитарные простагландины) судят по образованию малонового диальдегида. Предварительная инкубация тромбоцитов (15 мин, 37 °C) с ТРЕКРЕЗАНОМ вызывает снижение уровня малонового диальдегида (рис. 15).

При исследовании действия ТРЕКРЕЗАНА на индуцированную вспышку биохемилюминесценции при добавлении избытка ионов железа Fe²⁺ к системе, содержа-

щей липопротеиды низкой плотности, отмечено, что происходит угнетение быстрой вспышки свечения и снижение развития медленной вспышки.

Внутривенное введение ТРЕКРЕЗАНА (5 мг/кг) кроликам уже через 15 минут после инъекции сопровождается повышением электрокинетического потенциала тромбоцитов на 18 % и снижением их агрегационной активности на 39 % (рис. 16). Через 3 часа наблюдается, в основном, возвращение к исходным данным. Тромбопластиновое время по Квику увеличивается на 45 %, что находит свое отражение в замедлении реакции рекальцификации и начале свертывания нативной крови.

После того, как при действии ТРЕКРЕЗАНА было зафиксировано снижение функциональной активности тромбоцитов и ингибирование процесса трансформации фибриногена, для нас представило интерес выяснить влияние препарата на простаглицлиноподобную активность сосудистой стенки. Внутривенное введение ТРЕКРЕЗАНА (5 мг/кг) крысам сопровождалось повышением антиагрегационной активности ткани стенки аорты на 27±3,2 %, по отношению к интактным образцам сосудистой стенки.

Аналогичные результаты получены нами и при пероральном применении ТРЕКРЕЗАНА по схеме — 5 мг/кг в течение 7 дней. Также в данном опыте было отмечено ингибирование активности фактора Хагемана — индекс контактной активации к концу опыта уменьшился на 52±4,1 %, по отношению к исходным данным.

Защитное антитромботическое действие ТРЕКРЕЗАНА (внутрибрюшинное введение) продемонстриро-

вано при моделировании ДВС — синдрома, вызванного быстрым внутривенным введением крысам тромбина в дозе, вызывающей смертельный исход у 70 % животных. Получены следующие данные: контроль — летальный исход 70 %, 3 мг/кг — летальный исход 40 %, 30 мг/кг — летальный исход 50 %.

Тестирование антитромботических средств требует патофизиологических условий тромбообразования, адекватных появлению сгустковых и преципититных тромбов. Нами была использована модель тромбогеморрагического синдрома, основанная на внутривенном введении гепарина в дозе 1500 ед/кг и последующем массивном одномоментном кровопускании в объеме 30 % циркулирующей крови.

Предварительное введение подопытным кроликам ТРЕКРЕЗАНА (сублингвально, в дозе 5 мг/кг в течение 7 дней) позволило значительно снизить последствия развития ДВС-синдрома у животных.

В контрольной группе гистологический анализ пучковой зоны коры надпочечников у животных с кровопотерей на фоне гепарина выявил дезорганизацию структур, размывание границ клеток. Имеет место пикноз и лизис ядер, цитоплазма клеток бесструктурна. Очень многие участки представляют очаги некроза. В сосудах около надпочечников обнаруживаются обтурирующие тромбы. ТРЕКРЕЗАН предупреждает стрессовое воздействие на надпочечники — в пучковой зоне коры надпочечников выявляются структурированные клетки с незначительными признаками дистрофии. В аденогипофизе контрольной группы животных — сосуды рас-

ширены, наблюдаются дистрофические изменения в клетках, а также небольшие очаги некроза. Аденогипофиз у животных, которые перенесли состояние ДВС-синдрома на фоне ТРЕКРЕЗАНА, имеет такой же вид как у интактных животных.

В гистологических срезах щитовидной железы животных группы «контроль» обнаружено видимое уменьшение размеров клеток, отсутствие клеточных границ и лизис ядер. Эпителиальные клетки слущиваются в просвет. Щитовидная железа животных группы «опыт» сохранила четкую аденоматозную структуру.

На всех гистологических срезах органов животных, получавших ТРЕКРЕЗАН, развившийся тромбогеморрагический синдром не вызвал образования ни сгустковых, ни преципитатных тромбов, что свидетельствует о повышении толерантности организма за счет усиления потенциала гемокоагуляционной системы, что нашло свое отражение и в функциональных тестах.

Таким образом, ТРЕКРЕЗАН обладает способностью снижать функциональную активность тромбоцитов, усиливать антитромбогенные свойства стенок сосудов, блокировать пероксидацию липидов и замедлять процесс трансформации фибриногена, что представляет интерес в плане использования препарата как самостоятельно, так и в комплексной терапии для регуляции процесса тромбообразования при патологии.

6. Влияние на процессы перекисного окисления липидов.

Возникновение и развитие многих патологических состояний организма человека и животных сопровождается активацией свободнорадикальных процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран и липопротеидов, денатурацией белков и нуклеиновых кислот, снижением уровня функциональной активности иммунокомпетентных клеток. С другой стороны, действие ряда неблагоприятных факторов окружающей среды (ультрафиолетовой и ионизирующей радиации, промышленной пыли, техногенных токсических продуктов различных производств, микроволновых излучений, электромагнитных полей и др.) на организм также сопровождается активацией свободно-радикальных реакций (СРР).

Все это вместе взятое служит патогенетическим обоснованием для применения различных экзогенных перехватчиков свободных радикалов и, соответственно, ингибиторов СРР, антиоксидантов (АО) при лечении различных заболеваний, протекающих на фоне синдрома липидной пероксидации, а также при разработке мер профилактики патогенного действия неблагоприятных факторов внешней среды.

Исследование антиоксидантной активности ТРЕКРЕЗАНА проводили с помощью двух хемилюминесцентных модельных систем, разработанных на кафедре биофизики Российского Государственного медицинского университета (г. Москва). Измерение хемилюминесцен-

ции модельных систем проводили с помощью хемилюминометра ХЛМ-3, при температуре 37 °С. В качестве модельных систем использованы: система гемоглобин-перекись водорода-люминол [Hb-H₂O₂-Л] и система на основе структурированных липидов [суспензия липосом].

При введении Fe²⁺ в суспензию мембран или липопротеидов развивается свечение с кинетикой, характерной для всех структурированных липидов, при которой отмечается быстрая вспышка длительностью 5—15 сек, а затем следует фаза угнетения свечения, которая характеризуется длительностью латентного периода, после чего развивается медленное свечение. Введение ТРЕКРЕЗАНА сопровождается уменьшением интенсивности (светосуммы) медленного свечения и увеличением длительности латентного периода (рис. 17).

При титровании суспензии липосом ТРЕКРЕЗАНом было обнаружено, что по мере увеличения концентрации ТРЕКРЕЗАНА происходит:

- уменьшение интенсивности хемилюминесценции (ХЛ) на стадии медленного свечения до концентрации 10 мкМ с выходом на насыщение при дальнейшем увеличении концентрации препарата (рис. 18);

- двухфазное увеличение длительности латентного периода (в начальный период увеличение концентрации ТРЕКРЕЗАНА до 10 мкМ не оказывало существенного влияния, а затем, при дальнейшем увеличении концентрации препарата наблюдается возрастание длительности латентного периода).

Иными словами, в интервале используемых концентраций от 0 до 10 мкМ наблюдается существенное

уменьшение интенсивности ХЛ на фоне неизменности длительности латентного периода. Это может означать, что при малых концентрациях ТРЕКРЕЗАН, обладая небольшим коэффициентом распределения (гидрофобностью), связывается с липидной фазой мембран липосом, где за счет перехвата липидных радикалов ингибирует перекисное окисление липидов (ПОЛ), что вызывает уменьшение интенсивности ХЛ. Дальнейшее увеличение концентрации соединения не влияет на его распределение в липидную фазу, и оно остается в водном окружении, где осуществляет перехват водных радикалов, ингибируя стадию инициации, что и проявляется в увеличении длительности латентного периода хемилюминограммы. Концентрация 50 % ингибирования ТРЕКРЕЗАНА была равной 10 мкМ.

На рис. 18, 20 показана типичная кинетика ХЛ модельной системы Нв-Н₂О₂-Л. Примерно через 60 сек (латентный период) после введения Н₂О₂ в систему, содержащую гемоглобин, ЭДТА и люминол, развивается свечение, достигающее своего максимального значения примерно через 3 мин. и далее продолжающееся с постепенно уменьшающейся интенсивностью. В качестве основных параметров ХЛ были выбраны — время латентного периода и максимальная интенсивность. При исследовании действия ТРЕКРЕЗАНА на ХЛ-параметры модельной системы было обнаружено, что по мере увеличения концентрации препарата наблюдается тушение ХЛ с концентрации 50 % ингибирования в районе 0,2 мМ. Вместе с тем, введение ТРЕКРЕЗАНА не оказало никакого влияния на длительность латентного периода (рис. 19, 21).

Все это вместе взятое может свидетельствовать о том, что ТРЕКРЕЗАН в данной модельной системе взаимодействует с радикалами люминола и ионами Fe²⁺ и, в значительно меньшей степени, с радикалами-инициаторами (О₂•, ОН•).

Важно отметить, что действующие концентрации ТРЕКРЕЗАНА в водной модельной системе оказались значительно больше концентраций, используемых в суспензии липосом. Это может быть следствием того, что препарат, добавленный к липосомам, встраивается в гидрофобную фазу мембран липосом, как бы концентрируясь там. В водной системе ТРЕКРЕЗАН распределяется во всем объеме и поэтому для проявления свойств перехватчика ему требуется большая концентрация.

Таким образом, ТРЕКРЕЗАН обладает способностью перехвата радикалов кислорода в водном окружении и липидных радикалов в мембранах липосом. Эффективные концентрации в водной фазе 0,2 мМ, в липидной фазе мембран — 10 мкМ.

Антиокислительные свойства ТРЕКРЕЗАНА изучали также на модельных системах по их способности угнетать интенсивность хемилюминесценции фагоцитирующих лейкоцитов и ХЛ, возникающую при разложении перекиси водорода пероксидазой хрена. Исследовали способность ТРЕКРЕЗАНА ингибировать образование малонового диальдегида в системе, содержащей микросомы печени, в условиях ферментативного и неферментативного перекисного окисления липидов (ПОЛ). Конечная концентрация препарата во всех модельных системах составляла: 64; 32; 12,8; 6,4; 3,2 мМ.

В опытах *in vivo* изучали влияние ТРЕКРЕЗАНА на интенсивность ПОЛ у крыс с токсическим поражением печени. Острый токсический гепатит вызывали путем подкожного четырехкратного введения тетрахлорметана. ТРЕКРЕЗАН (20 мг/кг) вводили семь дней внутрижелудочно. На 7 сутки животных декапитировали и определяли интенсивность ПОЛ в плазме крови и ткани печени.

Присутствие в модельной системе ТРЕКРЕЗАНА (3,6—64 мМ) сопровождается угнетением интенсивности сверхслабого свечения фагоцитирующих лейкоцитов. Отмечена прямая зависимость антиоксидантного эффекта от концентрации препарата в изучаемой системе (32 мМ на 90 % блокирует процесс).

Антиоксидантный эффект ТРЕКРЕЗАНА в модельной системе с пероксидазой хрена оказался еще более выраженным, чем в предыдущем опыте (рис. 20). Уже 3,2 мМ препарата блокирует активность свободнорадикальных процессов почти на 70 %.

Инкубация микросом печени в присутствии НАДФ•Н (ферментативный ПОЛ) и аскорбата (неферментативный ПОЛ), сопровождалась накоплением продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой.

Присутствие в инкубационной среде ТРЕКРЕЗАНА уменьшало скорость как ферментативного, так и неферментативного процесса липопероксидации. Ингибирование ПОЛ в большей степени проявилось в условиях неферментативной реакции — 32 мМ блокировали скорость накопления ТБК-активных продуктов на 52,5 %, тогда как в присутствии НАДФ•Н для аналогичного эффекта потребовалась концентрация 64 мМ.

Таблица 15. Влияние ТРЕКРЕЗАНА на интенсивность свободно-радикальных процессов и некоторые показатели антиоксидантной системы в плазме крови и печени крыс с токсическим гепатитом (М м)

Исследуемые показатели		Контроль	Гепатит (CCl4)	CCl4 + ТРЕКРЕЗАН
1.		2.	3.	4.
Спонтанная хемилюминесценция	Плазма имп/с	41,4±2,0	104,2±4,8*	80,5±8,2**
	Печень имп/с	39,±1,1	117,0±8,0*	90,5±6,4**
Индucedированная хемилюминесценция	Плазма усл. ед	289,08±30,2	578,6±80,0*	560,0±54,2
	Печень усл. ед	233,0±21,6	596,8±70,5*	542,4±40,0
Каталаза	Печень мкат/г	0,190±0,005	0,22±0,004*	0,215±0,006
	Плазма мкат/л	7,82±0,02	3,65±0,05*	5,20±0,04**
Церулоплазмин	Плазма г/л	0,24±0,01	0,32±0,01*	0,30±0,03
Общая антиокислительная активность	Плазма усл. ед	0,55±0,03	1,02±0,13*	1,15±0,08
	Печень усл. ед	3,97±0,32	1,64±0,20*	2,30±0,16**

ТРЕКРЕЗАН в дозе 20 мг/кг достоверно ингибировал спонтанную ХЛ (23 % в плазме крови и в печени). Препарат оказал воздействие и на другие показатели антиоксидантной системы. Так, у леченных животных за-

регистрировано увеличение активности каталазы в печени на 36 % ($p < 0,05$) по сравнению с нелечеными. Терапия ТРЕКРЕЗАНОМ привела к достоверному (на 40 %) повышению общего антиоксидантного потенциала ткани печени (таблица 15).

Ингибирование свободнорадикальных реакций экзогенно введенным препаратом предохраняет от истощения эндогенные антиоксиданты, что и проявилось в нашем случае улучшением показателей системы антиоксидантной защиты.

7. Гепатопротекторное действие.

По данным ВОЗ, смертность от заболеваний печени занимает пятое место в мире, что делает особо актуальным поиск как стимуляторов регенерации печени, так и различного рода гепатопротекторов профилактического действия. В этом плане особую остроту приобретают вопросы ускорения регенераторной активности печени при ее циррозе. ТРЕКРЕЗАН способствует значительному ускорению процессов пролиферации и регенерации соединительной ткани. Это, в свою очередь, позволяет предложить новые эффективные методы и препараты для регенерационной терапии печени консервативным путем.

Введение животным солянокислого гидразина на фоне сосудосуживающего средства мезатона, вызывает в организме изменения, которые свойственны тяжело-му поражению печени, адекватному острому гепатиту. Об этом свидетельствует повышение активности ами-

нотрансфераз и щелочной фосфатазы, увеличение количества продуктов ПОЛ, истощение системы антиоксидантной защиты. Электронномикроскопически установлены: некроз гепатоцитов; явления жировой и белковой дистрофии, периферического цитолиза; просветление матрикса митохондрий; дезориентация и деструкция их крист.

В качестве антиоксиданта крысы получали ТРЕКРЕЗАН в дозах: 5 мг/кг — I группа; 7,5 мг/кг — II группа; 10 мг/кг — III группа (Тернопольский мединститут, Ковальчук С.Д.).

Установлено, что ТРЕКРЕЗАН положительно влиял на общее состояние животных с пораженной печенью лишь в дозах 7,5 и 10 мг/кг.

Белые крысы, получавшие препарат в этих дозах, становились активными, подвижными, у них восстанавливался аппетит, шерсть становилась блестящей.

Введение ТРЕКРЕЗАНА положительно влияло на активность сывороточных ферментов. Так, содержание щелочной фосфатазы (ЩФ) во II и III группах уменьшилось на 20 и 26 % соответственно, аланин-аминотрансфераза (АлАТ) — на 24 и 38 % (рис. 30).

Под влиянием ТРЕКРЕЗАНА отмечалась нормализация показателей ПОЛ у больных животных, особенно во II и III группах. Так, активность каталазы возросла в 1,4; 1,8 и 2,3 раза. Уровень восстановленного глутатиона поднялся на 14, 66 и 108 % соответственно. Динамика восстановления этих показателей (рис. 31) свидетельствует о том, что в дозах 7,5 и 10 мг/кг ТРЕКРЕЗАН осуществляет антиоксидантную защиту орга-

низма. Параллельно с этим наблюдалось уменьшение количества продуктов ПОЛ мембран гепатоцитов. Так, уровень малонового диальдегида (МДА) снизился на 21 и 28 % (II и III группы), а диеновые конъюгаты (ДК) — на 20 и 30 %.

Данные гепатометрии показали наиболее четкие изменения в III группе (10 мг/кг). Почти аналогичная динамика морфометрических показателей печени отмечена и во II группе, в которой препарат вводили по 7,5 мг/кг. В то же время, в I группе (5 мг/кг) эти показатели мало отличались от показателей у нелеченных животных. Так, у крыс III группы диаметр гепатоцитов составлял $13,80 \pm 0,42$ мкм, что существенно не отличалось от соответствующего показателя в интактной группе. Размерные характеристики ядра гепатоцитов при этом были несколько изменены, но ядерно-цитоплазматические соотношения в гепатоцитах экспериментальных крыс этой группы существенно не отличались от интактных. ТРЕКРЕЗАН в дозе 10 мг/кг и 7,5 мг/кг влияет на функцию и структуру пораженных гепатоцитов. Особенно демонстративным морфометрическим показателем был относительный объем очаговых поражений гепатоцитов. Так, если в I группе он составлял $44,80 \pm 1,12$ %, то в III — $30,48 \pm 1,32$ % и $35,2 \pm 1,21$ % во II группе, количество пораженных гепатоцитов существенно уменьшалось.

Микроскопическое исследование гистологических препаратов печени показало, что у опытных животных II и III групп интенсивность и выраженность патологических процессов была существенно меньшей по сравнению с животными, не подвергавшимися лечению

(рис. 24 и 26). В этих группах улучшалась гликоген синтезирующая функция печеночных клеток, что определялось значительным увеличением содержания в них гликогена (рис. 27).

Электронномикроскопическое исследование пораженной печени подтвердило описанные результаты. У животных, получавших ТРЕКРЕЗАН, существенно уменьшались деструктивные изменения ультраструктур, увеличилось количество полноценных митохондрий, улучшились регенераторные процессы. Минимальные структурные повреждения зафиксированы в III опытной группе, где животные получали ТРЕКРЕЗАН в дозе 10 мг/кг (рис. 28 и 29).

ТРЕКРЕЗАН проявил высокую эффективность в лечении острого гидразинового гепатита у белых крыс. В процессе лечения улучшилось функциональное состояние печени, снизилась интенсивность ПОЛ-мембран гепатоцитов, увеличилась активность АОС, были ограничены структурные повреждения стромы, сосудов и паренхимы исследуемого органа. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у ТРЕКРЕЗАНА выраженных гепатопротекторных и антиоксидантных свойств. Препарат целесообразно рекомендовать для лечения токсических поражений печени ксенобиотиками.

Токсичность нитратов и нитритов обусловлена развитием гипоксии в результате нарушения транспорта кислорода кровью и активацией процессов перекисного окисления липидов. Крысам вводили в желудок 150 мг/кг нитрита натрия («контроль»), а в группе «опыт» предварительно вводили ТРЕКРЕЗАН 20 мг/кг трехкратно.

Введение нитрита натрия достоверно инициирует ПОЛ. Количество диеновых конъюгатов в сыворотке крови увеличивается в 20 раз, а в печени — в 13 раз (рис. 32). Отмечено снижение в 3 раза содержания SH-групп и увеличение в 4 раза активности каталазы в крови животных контрольной группы. Введение ТРЕКРЕЗАНА снизило уровень продуктов ПОЛ как в сыворотке крови, так и в печени (рис. 33). Не наблюдалось падение количества SH-групп и тормозилось нарастание активности каталазы. Введение ТРЕКРЕЗАНА полностью предотвращало метгемоглибинообразование в крови животных опытной группы.

Галактозаминовая модель гепатита по морфобioхимической характеристике максимально приближается к патологической картине вирусного гепатита человека.

Гепатопротекторное действие ТРЕКРЕЗАНА обусловлено наличием у него уникальной комбинации фармакологических свойств: антиоксидантные, антигипоксантные, репаративные, антитоксические, адаптогенные, иммуностимулирующие, гемостимулирующие, противовоспалительные, желчегонные, гонадотропные, антибластомные.

Взвесь изолированных гепатоцитов (2×10^7 клеток) вводили внутрибрюшинно через 15–20 минут после интоксикации животных. Опытной группе животных дополнительно, на протяжении всего эксперимента, вводили липосомы с ТРЕКРЕЗАНОМ (75 мг лецитина + 20 мг ТРЕКРЕЗАНА на 1 кг веса).

Действие ТРЕКРЕЗАНА при экспериментальном гепатите обусловлено, прежде всего, его мембраноста-

билизирующим эффектом, что, в свою очередь, сопряжено с его антиоксидантными свойствами. В опытах *in vitro*, как было показано ранее, препарат тормозил скорость образования вторичных продуктов липопероксидации в процессе инкубации изолированных клеток печени, а также достоверно ингибировал НАДФН и аскорбатзависимое ПОЛ в микросомах гепатоцитов.

На первые сутки опыта интенсивность хемилюминесценции плазмы крови крыс, подвергнутых комбинированному лечению, была в 1,8 раза ниже, чем аналогичный показатель в группе животных, которым лечение не проводилось — «контроль». А интенсивность спонтанного излучения тканей печени была вдвое ниже уровня, зафиксированного у животных контрольной группы через 24 часа с момента интоксикации и в 1,3 раза — через 7 дней (рис. 34).

Показатели активности антиоксидантных ферментов также свидетельствуют об эффективности комплексного лечения галактазаминового гепатита, включающего сочетание ТРЕКРЕЗАНА с липосомами (рис. 35).

Ингибирование свободнорадикальных реакций экзогенно введенным препаратом предотвращает истощение эндогенных антиоксидантов. Предотвращением усиленного расхода супероксиддисмутазы, которая вступает в конкурентные взаимоотношения с ТРЕКРЕЗАНОМ за супероксиданионрадикалы, можно объяснить достоверное увеличение ее активности в печени животных с экспериментальным гепатитом, принимавших ТРЕКРЕЗАН. Уменьшение в гепатоцитах под воз-

действием ТРЕКРЕЗАНА количества активных радикалов, которые способны вызывать деградацию молекул ферментов, привело к повышению активности каталазы. Отмечено также восстановление, под влиянием ТРЕКРЕЗАНА, уровня активности глутатион-пероксидазы, что, возможно, обусловлено способностью препарата защищать от окисления селен в активных центрах фермента, или же способствовать усилению функции митохондриальных мембран. Эта ситуация содействует усиленному образованию АТФ, необходимой для синтеза ферментов антиоксидантной системы.

На первые и седьмые сутки с момента интоксикации выделяли митохондрии печени и полярографическим методом изучали скорость поглощения ими кислорода. Определяли содержание АТФ, АДФ, АМФ в тканях печени. Терапия токсического гепатита чистыми липосомами достоверного эффекта на функционирование дыхательной цепи митохондрий не оказала. Введение больным животным липосом с включенным ТРЕКРЕЗАНОМ вызывало повышение интенсивности клеточного дыхания в полтора раза. При добавлении в систему АДФ скорость поглощения кислорода митохондриями гепатоцитов, леченых липосомами животных, повышалось, по сравнению с нелечеными, в 1,5 раза, как в первые, так и на седьмые сутки эксперимента (рис. 36).

Введение животным с гепатитом липосом частично предотвращает снижение содержания АТФ в гепатоцитах, а применение комбинированного препарата достоверно улучшает показатели содержания АТФ и АДФ (рис. 37).

Для оценки влияния комплексной терапии (липосомы + ТРЕКРЕЗАН) на функциональное состояние системы микросомальных оксигеназ был использован гексеналовый тест (гексенал 60 мл/кг однократно). Показатели обеих опытных групп существенно отличаются от данных контрольной группы на 7 сутки, что свидетельствует о более высоком уровне микросомальных оксигеназ.

Таким образом, ингибирование свободнорадикальных реакций экзогенно введенным препаратом предотвращает истощение эндогенных антиоксидантов, что и может быть одной из причин улучшения функционального состояния системы антиоксидантной защиты организма. У животных с галактозаминовым гепатитом, которым вводили ТРЕКРЕЗАН с липосомами, достоверно улучшались показатели транспорта электронов по дыхательной цепи митохондрий и усиливалось образование АТФ, что отражает взаимосвязь между тканевым дыханием и фосфорилированием АДФ. Стабилизацией мембран эндоплазматического ретикулизма можно объяснить и факт улучшения микросомального окисления при лечении гепатита ТРЕКРЕЗАНОМ. Степень поглощения кислорода микросомами и митохондриями печени резко возрастает при включении препарата в липосомы.

За счет этих изменений происходит уменьшение токсической нагрузки на печень и, как следствие, улучшение функционального состояния органа — активизация анаболических процессов в гепатоцитах: ускорение синтеза белков и липидов, повышение скорости этери-

фикации свободных жирных кислот и угнетение каталитических реакций (рис. 22).

Преимущество липосом как фармакологической формы, заключается в их тропности к печени и целенаправленности транспорта лекарственного средства к пораженным клеткам. Включение ТРЕКРЕЗАНА в липосомы приводило к тому, что новый комплексный препарат нормализовал большинство исследуемых показателей в большей степени, чем каждый из них в отдельности. Антиоксидантная активность липосом существенно возрастает при включении ТРЕКРЕЗАНА. Лечение липосомами с ТРЕКРЕЗАНОМ активизирует процессы транспорта электронов по дыхательной цепи митохондрий и способствует сопряженности тканевого дыхания и синтеза макроэргов. Степень поглощения кислорода микросомами и митохондриями печени резко возрастает при включении в липосомы ТРЕКРЕЗАНА. Липосомная терапия с применением ТРЕКРЕЗАНА способствует нормализации уровней иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в плазме крови. Кроме того, улучшаются показатели неспецифической резистивности организма: количество лизоцима, активность фагоцитоза. Инкорпорированный в липосомы ТРЕКРЕЗАН существенно улучшает метаболические процессы в пораженной печени — ускоряет синтез белков и липидов, а также практически полностью компенсирует катаболические процессы в гепатоцитах. Включение ТРЕКРЕЗАНА в липосомы приводит к образованию нового препарата, эффективность которого, в плане способности нормализовать ключевые звенья патогенеза гепатита,

превышает возможности каждого из них. Дополнительное введение липосом с ТРЕКРЕЗАНОМ активизирует донорские гепатиты, что способствует существенному повышению эффективности лечения токсического гепатоцита.

8. Противоязвенное действие.

ТРЕКРЕЗАН защищает организм от негативных последствий стресса — расслабляет кровеносные сосуды, сокращенные повышенным количеством адреналина и норадреналина, выбросом которых в кровяное русло сопровождается стресс. Таким образом организм предохраняется от появления язвенных поражений в желудке и кишечнике. Неменьший вклад в процесс предупреждения образования язв ТРЕКРЕЗАН привносит и за счет своего антигистаминного действия, обусловленного стабилизацией мембраны тучных клеток.

Профилактическое действие ТРЕКРЕЗАНА на развитие экспериментальных язв, вызываемых внутрибрюшинным введением резерпина или серотонина, изучали на белых беспородных крысах. Животных на двое суток лишали пищи, не ограничивая потребление воды, затем per os вводили ТРЕКРЕЗАН 5 мг/кг. Через 30 минут крысам вводили резерпин — 5 мг/кг и серотонин — 20 мг/кг.

Через сутки животных декапитировали, вскрывали желудок по малой кривизне и изучали макроскопически. Учитывали состояние слизистой оболочки желудка (отечность, окраска, складчатость) и подсчитывали ко-

личество язв. Среднее количество язв на одно животное имеет следующие значения:

Резерпин $7,3 \pm 0,6$ ТРЕКРЕЗАН + Резерпин $1,3 \pm 0,1$

Серотонин $8,1 \pm 0,9$ ТРЕКРЕЗАН + Серотонин $1,1 \pm 0,1$

При приеме ТРЕКРЕЗАНА не только снижается среднее количество язв на одно животное, но и уменьшается количество животных с язвенными поражениями, а именно: в случае с введением резерпина 4 крысы не имели язв, в случае с серотином — 3.

Антиульцерогенный эффект ТРЕКРЕЗАНА подтвержден и в эксперименте моделирования стресс-ситуации, сочетающей два стрессирующих фактора. Крыс помещали в домики для ограничения движения и выдерживали в течение двух часов при температуре $+2^\circ\text{C}$. Учет количества язв у этих животных (в расчете на 1 животное) выявил следующие результаты: стресс — $21,2 \pm 0,5$ язв, профилактический прием ТРЕКРЕЗАНА (5 мг/кг) снизил их количество до $4,2 \pm 0,4$.

Следующая серия экспериментов включала изучение не только количества язв, но и учет активности пепсиногена и пепсина при воздействии стресса (различные способы введения ТРЕКРЕЗАНА). Опыты выполнены на белых крысах-самцах весом $180\text{—}200 \text{ г}$. Использованы две модели стресса: жесткая иммобилизация — 3 часа на спине; 30-суточная гипокинезия в специальных клетках, ограничивающих подвижность животных. ТРЕКРЕЗАН 25 мг/кг вводился: в первой серии опытов — однократно внутрибрюшинно за 30 минут до иммобилизации; во второй серии опытов — по схеме — 1 раз в 5 дней перорально. Изучали активность пепсина в сли-

зистой оболочке желудка и уровень пепсиногена в крови. Протеолитическую активность выражали в «казеиновых единицах» — КЕ, за одну КЕ принимали 1 мг гидролизованного казеина. Пепсиноген в плазме крови определяли по его способности расщеплять белки плазмы крови в кислой среде и выражали в $\text{мг} \%$.

Иммобилизация животных вызвала достоверное увеличение активности пепсина в гомогенате слизистой оболочки желудка и увеличение уровня его профермента в крови (рис. 38). ТРЕКРЕЗАН оказал выраженное противоязвенное действие, а также нормализовал пепсиновыделение. 30-суточное ограничение подвижности у крыс вызвало более существенные, по сравнению с 3-часовой иммобилизацией, функциональные изменения. Эти изменения выразились более значительным увеличением активности пепсина и усилением процесса выделения пепсиногена в кровь. И в этой серии опытов был установлен четкий защитный эффект ТРЕКРЕЗАНА от стресс-факторов.

Поджелудочная железа является одним из центральных органов пищеварительной системы. Для изучения внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы собак использована У-образная фистула. ТРЕКРЕЗАН, в дозе 2 и 5 мг/кг , скармливали животным с едой. Активность амилазы выражалась в мг гидролизованного крахмала одним мл сока, в течение 1 минуты. Протеолитическая активность — количеством расщепленного казеина — мг/мл мин .

Введение препарата собакам в дозе 2 мг/кг незначительно изменяло внешнесекреторную деятельность

поджелудочной железы (таблица 16). Использование препарата в дозе 5 мг/кг увеличивало функцию поджелудочной железы. Объем панкреатического сока возрастал на 46 %.

Таблица 16. Влияние ТРЕКРЕЗАНА на внешнесекреторную активность поджелудочной железы у собак.

Исследуемые группы	Количество желудочного сока, мл	Амилаза, мг/мл мин	Протеаза, мг/мл мин	Липаза, мкмоль/л мин
Интактная	243±1,7	123479±2074	39242±2471	10403±630
ТРЕКРЕЗАН, 2 мг/кг	235±9,4	118813±1397	56755±6373	10220±570
Интактная	149±12,7	59054±2084	31564±669	10022±789
ТРЕКРЕЗАН, 5 мг/кг	217±8,0	71694±360	71694±2334	15924±520

Амилолитическая активность панкреатического сока повышается на 21 %, а активность липазы на 59 %.

Таким образом, 5,0 мг/кг ТРЕКРЕЗАНА оказывает выраженное стимулирующее действие на функцию пищеварительной железы, что свидетельствует о наиболее полном расщеплении питательных веществ и последующем их всасывании.

9. Защитное действие препарата при различных интоксикационных воздействиях.

Защитное действие от алкогольной интоксикации.

Хроническую алкогольную интоксикацию вызывали, предоставляя опытным крысам в течение 9 месяцев в качестве единственного источника питья 10 % раствор этанола. Исследовали активность глутаматдекарбоксилазы (ГДК) — фермента, ответственного за образование гамма-аминомасляной кислоты в тканях головного и спинного мозга животных. В качестве физической нагрузки служило плавание в воде индифферентной температуры, с грузом 10 % от массы тела. ТРЕКРЕЗАН 5 мг/кг вводили подкожно за 30 минут до опыта.

Исследования вели в динамике: в состоянии покоя после 15-минутного плавания (стадия вработывания), спустя 1 час плавания (стадия адаптации), и до утомления.

При плавании интактных животных наблюдается следующая динамика ГДК: в стадии вработывания — активность в головном мозге увеличивается до 222 % от исходной, в спинном — до 237 %; в стадии адаптации — снижается почти до исходных величин (составляя соответственно субстрату — 118 и 97 %); при утомлении — значительно возрастает, до 543 % и 480 %, соответственно (рис. 39).

Хроническая алкогольная интоксикация приводит к резкому повышению активности глутаматдекарбокси-

лазы, а дальнейшая физическая нагрузка значительно увеличивает этот показатель.

Предварительное введение ТРЕКРЕЗАНА животным в стадии алкогольной интоксикации сказывается на активности ГДК — уже в состоянии физиологического покоя она падает: в головном мозге до 43 %, а в спинном — до 36 %.

При выполнении животными этой группы плавания, динамика изменений активности фермента имела такую же тенденцию, что и в контрольной группе, но сдвиги имели менее выраженный характер — активность ГДК остается низкой. Время наступления утомления значительно удлинялось, а отказ от работы наступал уже при явлениях истощения ЦНС, что сопровождалось катастрофическим снижением активности ГДК до 25 % от уровня, обнаруженного у животных с хронической алкогольной интоксикацией.

Таким образом, хроническая алкогольная интоксикация приводит к резкому нарушению метаболических взаимоотношений в системе ГАМК-ГДК, а физическая нагрузка животных усугубляет эти нарушения. Предварительное введение ТРЕКРЕЗАНА благоприятно сказывается на состоянии работоспособности крыс и на функционировании системы ГАМК-ГДК, благодаря чему высокий уровень гамма-аминомасляной кислоты обеспечивается сравнительно меньшим повышением активности глутаматдекарбоксилазы, и утомление наступает до появления необратимых функциональных изменений.

Защитное действие от микотоксинов.

Афлатоксин B₁ [А_фВ₁] — один из широко распространенных микотоксинов, контаминирующих основные пищевые продукты (рис, кукуруза, арахис и др.) при их неправильном хранении. Этот микотоксин способен вызывать у человека и животных различные пищевые отравления с поражением печени. Установлено также, что А_фВ₁ вызывает у обезьян макак-резусов хромосомные аберрации в клетках костного мозга. Указанный мутагенный эффект в соматических клетках сохраняется свыше двух лет. У обезьян, иннокулированных А_фВ₁ (0,1 мг/кг), развивается синдром гипокоагуляции. В их селезенке и лимфоузлах отмечалось понижение числа В-клеток в популяции лимфоцитов, при нормальном числе Т-клеток. У многих подопытных обезьян наблюдалось понижение уровня катионных белков в гранулоцитах крови — одного из показателей естественной резистентности организма.

Исследования проведены на макаках-резус и павианах гамадрилах. Выбраны три группы животных: первая группа — клинически здоровые макаки (12 особей), вторая группа — ослабленные, с явлениями гиподинамии, легкого истощения и анемии (4 павиана), третья группа — животные, получавшие микродозу 0,1 мг/кг афлатоксина В (2 макаки и 1 павиан).

В опытах использовали ТРЕКРЕЗАН в виде инъекции 5% водного раствора под кожу и внутримышечно, из расчета 3-5-10 мг/кг веса в течение 1—4 недель.

Фармакологические эффекты оценивали по следующим показателям:

1. активность в клетке;
2. состояние волосяного покрова;
3. цвет слизистых оболочек;
4. поедаемость корма (вес животных);
5. общий анализ крови.

Для оценки использовались цитохимические методы. Определяли динамику содержания катионного белка в гранулоцитах крови, миелопероксидазы в лейкоцитах, активность сукцинатдегидрогеназы по общепринятым методикам.

В первой группе животных через 7 дней после приема препарата в дозе 5 мг/кг веса наблюдалась активная поедаемость корма, но вес оставался стабильным в течение 1,5—2 месяцев. В показателях крови через 2 часа после введения препарата отмечалось увеличение числа лейкоцитов и эритроцитов, а также тенденция к увеличению реакции оседания эритроцитов (СОЭ) (таблица 17). Через сутки эти показатели нормализовались. При многократном введении, в течение 15 дней — повышалось количество эритроцитов и содержание гемоглобина. Эти сдвиги в красной крови сохранялись на протяжении 15—17 дней после окончания приема. При морфологическом анализе мазков крови не было выявлено каких-либо токсических эффектов ТРЕКРЕЗАНА.

Во второй группе (ослабленные животные) прием препарата в дозе 5 мг/кг веса в течение 3 недель также сопровождался повышением физической активности и поедаемости корма. Кроме того, у некоторых особей тусклый волосяной покров приобрел блеск, а слизистая

конъюктива стала более розовой. В картине крови в течение двух недель после приема препарата наблюдалось значительное повышение гемоглобина и количества эритроцитов.

На двух половозрелых павианах и двух макаках проверялось действие ТРЕКРЕЗАНА в дозе 10 мг/кг веса (4 дня) на частоту хромосомных aberrаций в клетках костного мозга. Препарат не оказал влияния на комплементарную активность сыворотки крови и на процент аутогемолизинов. Содержание общего белка при этом существенно не менялось.

Таблица 17. Динамика показателей крови после приема ТРЕКРЕЗАНА у самок павианов гамадрилов

Номера обезьян	Показатели крови	Фон	ТРЕКРЕЗАН (ежедневно с 1.12)					
		30.11	3.12	7.12	10.12	14.12	17.12	24.12
17471	Гемоглобин	67	72	71	72	78	78	79
	Эритроциты	$5,3 \times 10^6$	5×10^6	$4,6 \times 10^6$	$4,8 \times 10^6$	$5,5 \times 10^6$	$4,8 \times 10^6$	$5,1 \times 10^6$
17848	Гемоглобин	61	69	69	72	78	79	78
	Эритроциты	$5,2 \times 10^6$	$5,2 \times 10^6$	$4,9 \times 10^6$	$5,1 \times 10^6$	$5,5 \times 10^6$	$5,5 \times 10^6$	$5,35 \times 10^6$
17777	Гемоглобин	69	72	69	72	78	78	78
	Эритроциты	$3,5 \times 10^6$	$3,5 \times 10^6$	$3,9 \times 10^6$	4×10^6	$5,2 \times 10^6$	$5,3 \times 10^6$	$5,3 \times 10^6$
17831	Гемоглобин	67	67	67	70	78	78	78
	Эритроциты	$5,2 \times 10^6$	$4,95 \times 10^6$	$4,7 \times 10^6$	$4,8 \times 10^6$	$5,6 \times 10^6$	$5,5 \times 10^6$	$5,5 \times 10^6$

Подкожное введение ТРЕКРЕЗАНА 5 мг/кг обезьянам (макаки-резусы и павианы гамадрилы, обоего пола, половозрелые весом 5—7 кг, в течение 25 дней) сопровождается некоторой активацией мегакариоцитарного ростка костного мозга с преобладанием зрелых, функционально активных мегакариоцитов, увеличе-

нием выброса кровяных пластинок в периферическую кровь. Наряду с этим, снижалась активность 3-фактора тромбоцитов и повышалась антикоагулянтная способность крови — увеличивалось тромбиновое время и индекс активации тромбина. При сочетании введения ТРЕКРЕЗАНА и $A_{\Phi}B_1$ — в костном мозге подопытных животных происходило снижение активности мегакариоцитарного ростка с параллельным снижением в периферической крови как общего количества кровяных пластинок, так и их функциональных свойств. В плазменном гемостазе прослеживается тенденция к гиперкоагуляции.

Комплексное изучение динамики факторов неспецифического иммунитета (содержание лизосомальных катионных белков гранулоцитов крови, сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов и миелопероксидазы гранулоцитов) выявило защитное действие ТРЕКРЕЗАНА на факторы неспецифического иммунитета обезьян, получивших $A_{\Phi}B_1$. ТРЕКРЕЗАН не оказал протективного действия только от мутагенного эффекта $A_{\Phi}B_1$. Таким образом, можно резюмировать, что при действии микотоксинов на организм обезьян ТРЕКРЕЗАН оказывает защитное действие, и в последующие сроки у животных не развивается состояние гипокоагуляции и не снижается активность факторов неспецифического иммунитета.

Защитное действие от микобактерий туберкулеза.

Эксперимент выполнен на морских свинках весом 300 г, часть из которых была заражена подкожно мико-

бактериями туберкулеза штамма $H_{37} RV$ в дозе 0,0001 мг. Одновременно животные ежедневно получали ТРЕКРЕЗАН (30 мг/кг per os). Длительность опытов составила 2 месяца. У туберкулезных животных макроскопически подсчитывали зоны поражения, а затем рассчитывали индекс поражения легких. Гистологический материал помещали в целлоидин и в дальнейшем срезы окрашивали гематоксилин-эозином.

Через месяц у морских свинок, зараженных туберкулезом, индекс поражения составлял $16,1 \pm 0,2$. В гистологических срезах легких встречается множество туберкулезных очагов, состоящих преимущественно из лимфоидно-макрофагальных скоплений. Отмечена значительная лимфоидноклеточная инфильтрация в расширенных межалвеолярных перегородках и вокруг сосудов и бронхов. В бронхах наблюдаются явления катарального эндобронхита.

При лечении ТРЕКРЕЗАНОМ морских свинок, зараженных туберкулезом, индекс поражения составлял $15,3 \pm 0,2$. В легких этих животных специфических очагов было меньше, чем в контроле и они в основном состояли из эпителиоидных клеток, хотя и встречались лимфоидномакрофагальные скопления. Особенно заметна лимфоидная инфильтрация легочной ткани.

Через 2 месяца наблюдения индекс поражения у туберкулезных животных составил $20,2 \pm 0,5$. Более крупными и многочисленными стали очаги в легких. Они состояли преимущественно из эпителиоидных клеток с центральным некрозом. Лимфоидноклеточная инфильтрация была значительней.

У животных опытной группы индекс поражения составил в этот период $18,4 \pm 0,3$. Очаги в легких были более мелкими, чем в контроле. Лимфоидная инфильтрация была наиболее заметной по периферии туберкулезных очагов и по ходу лимфатических сосудов. В селезенке очаги обнаруживались в большом количестве, но в сохранившихся участках отмечена усиленная пролиферация лимфоидных элементов. Фолликулы были мелкими, но с крупными центрами размножения, состоящими из бласт-клеток. Заметна пролиферация макрофагальных элементов. В этот же срок наблюдения в контрольной группе животных отмечено увеличение размеров туберкулезных очагов в селезенке с центральными участками некроза.

Полученные данные позволяют предположить перспективность использования ТРЕКРЕЗАНА в комплексном лечении туберкулеза, что в дальнейшем нашло подтверждение в клинических испытаниях препарата в Кустанайском противотуберкулезном диспансере.

Снижение побочного действия химиотерапевтических препаратов.

Поскольку ТРЕКРЕЗАН стимулирует гуморальный иммунный ответ, оказывая влияние на столовые элементы лимфо- и гемопоэза, представляло интерес исследовать его действие в ситуациях, где эти процессы существенно нарушены.

Противоопухолевые препараты, используемые для химиотерапии — цитостатики, даже в терапевтических дозах, оказывают токсическое влияние на гемопоэз и вы-

зывают депрессию иммунной системы. Нередки случаи возникновения необратимого подавления гемопоэза.

Сарколизин, 5-фторурацил, фторафур, дегранол, циклофосфан, винбластин, 6-меркаптопурин и имифос поражают эритроцитарный росток кроветворения. Использование антибиотиков, таких как карминомицин, вызывает развитие гипопластической анемии.

ТРЕКРЕЗАН вводили мышам в течение 7 дней внутривентриально и определяли содержание гемоглобина и эритроцитов в периферической крови (рис. 40).

Тиофосфамид (8 мг/кг) вызывает резкое снижение содержания эритроцитов в крови мышей. Одновременный прием ТРЕКРЕЗАНА (5 мг/кг) и тиофосфамида позволяет получить защитный эффект препарата по уровню эритроцитов в крови. ТРЕКРЕЗАН в дозе 0,5 мг/кг способствует даже некоторому увеличению содержания эритроцитов. Аналогичные изменения отмечены и в содержании гемоглобина в периферической крови.

Сарколизин (5 мг/кг) также способствует снижению содержания гемоглобина и количества эритроцитов. Комбинированное введение химиотерапевтического препарата и ТРЕКРЕЗАНА не сопровождается снижением уровня этих показателей.

При введении мышам 20 мг/кг сарколизина, выжило 20 % животных. При сочетании сарколизина и ТРЕКРЕЗАНА в дозе 0,5 мг/кг — осталось в живых 34 % мышей. ТРЕКРЕЗАН в дозе 5,0 мг/кг — снизил гибель животных более чем в 3 раза.

Радиопротекторное действие.

Учитывая тот факт, что в комплексном лечении онкологических больных используется облучение гамма-квантами, угнетающее активность иммунной системы и гемопоэза, представляло интерес изучить противолучевой эффект ТРЕКРЕЗАНА (рис. 41).

Лабораторным мышам-самцам весом 18—22 г за 15 мин. до облучения вводили внутрибрюшинно ТРЕКРЕЗАН в дозе 1 мг/кг массы, растворенный в физиологическом растворе. Животным в контрольной группе за такое же время вводили физиологический раствор (5 мл/кг).

Радиозащитное действие исследовали при общей дозе облучения 650 р на РУМ-II. Показателем эффективности ТРЕКРЕЗАНА служила выживаемость животных к 30 дню после облучения и средняя продолжительность жизни (СПЖ). Результаты опытов могут быть представлены следующим образом: в контрольной группе отмечена 100 % гибель животных при продолжительности жизни 14,8 суток. ТРЕКРЕЗАН повышает выживаемость животных на 40 % и удлиняет продолжительность жизни до 17,3 суток, что свидетельствует об умеренном радиозащитном эффекте препарата в исследуемой дозе 1 мг/кг.

Подводя итог экспериментам, представленным в этом разделе, следует отметить, что ТРЕКРЕЗАН проявляет защитное действие при интоксикационных воздействиях различного происхождения.

10. Торможение развития опухолей.

Соединения, имеющие иммуномодулирующее действие, сочетают в себе следующие фармакологические эффекты: противоопухолевый, радиопротекторный, противовоспалительный, антибактериальный и регенерационный, поскольку имеют один ведущий механизм — регуляцию пролиферации субпопуляции лимфоцитов, которая, вероятно, может кодироваться уровнем нейтромедиаторов.

Для исследования возможной бластомогенной активности были выбраны две дозы ТРЕКРЕЗАНА: минимальная — $1/20$ ЛД₅₀ и максимально переносимая доза $1/4$ от ЛД₅₀.

Эксперименты выполнены на белых беспородных мышах и крысах, обоего пола. Препарат скормливали с пищей. Длительность наблюдений 35 месяцев. Животных умерщвляли по ходу эксперимента и подвергали патологоанатомическому вскрытию, а ткани и органы — гистологическому исследованию. При оценке результатов возможного антиканцерогенного действия ТРЕКРЕЗАНА на развитие спонтанных опухолей учитывалось время появления первой опухоли, минимальный и средний латентные периоды, эффективное число животных, переживших срок появления опухоли, а также максимальное процентное отношение числа животных с новообразованиями к эффективному числу (таблица 19).

Таблица 18. Действие ТРЕКРЕЗАНА на бластомогенную (спонтанную) активность.

Исследуемая группа	Эффективное число, %	Латентный период, мес.	Выживаемость (период 35 мес.), %	Число опухолей на одно животное (относит. эф. числа)
Мыши				
Интактная	83	22,6±1,4	1,0	0,12
ТРЕКРЕЗАН 1/20 ЛД ₅₀	80	22,3±2,2	1,6	0,08
ТРЕКРЕЗАН 1/4 ЛД ₅₀	81	23,2±2,1	10,0	0,13
Крысы				
Интактная	53	26,7±0,8	10,0	0,53
ТРЕКРЕЗАН 1/4 ЛД ₅₀	61	27,9±1,2	11,2	0,42

По локализации и макроскопическому строению опухоли оказались аденокарциномами молочной железы. Принципиального отличия между интактными и опытными группами не отмечено ни в показателе эффективного числа, ни в латентном периоде. Обращает на себя внимание снижение числа спонтанных опухолей, возникших за 35 месяцев эксперимента.

Дальнейшее изучение противоопухолевой активности ТРЕКРЕЗАНА проводилось на индуцированных и спонтанных опухолях у мышей, крыс и кроликов. Препарат вводили перорально. В группах было по 10 животных. Опыты повторялись 2-3 раза. При определении

тормозящего влияния на развитие опухолей препарат вводился через 48 часов после перевивки и далее 10 дней подряд. По результатам развития опухолей у животных в контрольной и опытной группах рассчитывался процент торможения (таблица 19).

Таблица 19. Действие ТРЕКРЕЗАНА на развитие опухолей (% торможения)

Штамм опухоли	Вид животных	Кратность опытов	Доза мг/кг препарата						
			100	200	300	400	600	800	
Саркома-180	мыши	2	51	64	86	92	95	99	
Саркома-37	мыши	2	43	58	91	98			
Саркома-45	крысы	3			80	90			
Саркома Герена	крысы	3			51	60			
Лео-1	крысы	3			90	95			
Карциносаркома	крысы	3			95	98			
Слизистый рак печени	крысы	3				90			

Лечебная эффективность ТРЕКРЕЗАНА проверена на животных через 10—18 дней после перевивки опухоли, в момент ее интенсивного развития. Контрольные группы животных, с перевитыми опухолями, лечению не подвергались. Препарат вводился перорально в дозе 400 мг/кг ежедневно, до момента полного рассасывания опухоли у большинства животных группы. В период лечения, через определенные сроки, отдельные животные

забивались. Производились гистологические исследования опухолей в процесс лечения. В контрольных группах, с перевитыми опухолями без лечения, вес животных падал, несмотря на развивающиеся большие опухоли. Самопроизвольного рассасывания не наступало. Через 20—35 дней все животные контрольных групп погибали (таблица 20).

Таблица 20. Антибластомное действие ТРЕКРЕЗАНА

Штамм опухоли	Вид животных	Период, дни	Исходный вес, г	Вес после лечения, г	Число животных с опухолью, %
Спонтанная опухоль	мыши	35	27	32	25
Саркома-180	мыши	30	25	30	0
Саркома-45	крысы	35	190	210	0
ЛИО-1	крысы	30	230	242	0
Опухоль Броун-Пирс	кролики	45	2550	2620	0

Полное рассасывание опухолей у всех животных наступило в период 30—45 дней лечения. В течение 2—4 месяцев рецидивов развития опухоли не наблюдалось, что подтверждено гистологическим анализом.

Клетки, трансформируясь в злокачественные, меняют антигенный фенотип, который отличим иммунологически, причем отмечается выраженный дисбаланс иммуннорегуляторных клеток. Учитывая, что иммунный ответ организма неэффективен против антигенно-

отличающейся опухоли, понятна актуальность создания средств коррекции иммунологической реактивности организма. Эта задача успешно реализовалась созданием препарата ТРЕКРЕЗАН. Дальнейшие многочисленные клинические испытания лишь подтвердили перспективность этого фармакологического направления.

11. Влияние ТРЕКРЕЗАНА на гипофиз-адреналовую систему и минеральный обмен.

О влиянии ТРЕКРЕЗАНА на гипофиз-адреналовую систему судили по его действию на: содержание сахара в крови и гликогена в печени, массу тимуса и надпочечников, уровень аскорбиновой кислоты. О действии препарата на минеральный обмен судили по диурезу, а также экскреции с мочой ионов натрия и калия у интактных и адреналэктомированных крыс-самцов. В экспериментах использовали беспородных крыс. ТРЕКРЕЗАН вводили внутривенно (0,5 и 5,0 мг/кг) и подкожно. Адреналэктомированным животным препарат вводили через 24 часа после операции. Дезоксикортикостерон ацетат (ДОКА) 0,5 мг/кг вводили подкожно, непосредственно после ТРЕКРЕЗАНА. Антиминералкортикоидная активность определялась по блокаде минералкортикоидного действия ДОКА у адреналэктомированных крыс. Адреналокортикотропный эффект оценивался по изменению содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках.

Результаты изучения действия ТРЕКРЕЗАНА на содержание сахара в плазме крови свидетельствуют об от-

сутствии действия при однократном введении (рис. 25), но повторное введение препарата вызывает гипогликемическое действие — снижение уровня сахара в крови на 20 %. При сравнительной оценке двух способов введения ТРЕКРЕЗАНА установлена идентичность действия. В условиях сахарной нагрузки (глюкоза 2 г/кг) предварительное трехкратное введение ТРЕКРЕЗАНА (5,0 мг/кг) существенно тормозит нарастание уровня сахара в крови.

Проведена оценка действия ТРЕКРЕЗАНА на гипогликемический эффект инсулина. Инсулин инъецировали подкожно (0,5 ед/кг), а ТРЕКРЕЗАН вводили внутривентрикулярно (5,0 мг/кг) в течение трех дней. Установлено, что препарат не изменяет гипогликемическую активность инсулина, т.е. не усиливает его сахароснижающий эффект.

При изучении влияния ТРЕКРЕЗАНА на содержание гликогена в печени и аскорбиновой кислоты в надпочечниках найдено, что при 4-х дневном внутривентрикулярном введении препарата (5 мг/кг) содержание гликогена в печени, как у самцов, так и у самок, снижается примерно на 30 % (рис. 42). При введении препарата в дозе 0,5 мг/кг не отмечено изменений уровня гликогена в печени.

Уровень аскорбиновой кислоты в надпочечниках при применении препарата существенно не изменяется.

При исследовании влияния ТРЕКРЕЗАНА на диурез и экскрецию с мочой ионов натрия и калия, установлено, что при однократном подкожном введении препарата крысам в дозах 0,5 и 5,0 мг/кг у интактных, но не ад-

реналэктомированных животных усиливается диурез и экскреция с мочой ионов натрия. При совместном введении с ДОКА адреналэктомированным крысам ТРЕКРЕЗАНА не выявлено влияния на минералокортикоидное действие ДОКА (рис. 43).

Подводя итог этой серии экспериментов, следует отметить способность ТРЕКРЕЗАНА проявлять диуретическое, натрийуретическое и гипогликемическое действие.

Спектр эндокринных эффектов действия ТРЕКРЕЗАНА указывает на возможность его применения в комплексной терапии сахарного диабета. Однако следует проявлять осторожность при его использовании у людей, склонных к гипогликемии. А также надлежит учитывать влияние препарата на активацию гипофиз-адреналовой системы, что проявляется в повышении минералокортикоидной и глюкокортикоидной активности.

12. Действие на гипофиз-гонадную систему и показатели репродуктивной активности.

Действие ТРЕКРЕЗАНА на гипофиз-гонадную систему оценивали по следующим показателям:

- исследовали влияние препарата на массу матки, яичников, семенных пузырьков, вентральной простаты, семенников, мышц levator ani, гипофиза, а также на содержание суммарных гонадотропинов, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов у инфантильных крыс;

- определяли андрогенную и анаболическую активность ТРЕКРЕЗАНА;
- оценивали влияние препарата на андрогенный и анаболический эффекты тестостерона пропионата и эстрогенное действие эстрогена.

О суммарном содержании гонадотропинов в гипофизах инфантильных крыс (самцы, самки) судили по изменению массы матки и яичников, срока открытия вагины и наступления эструса. А также по наличию зрелых фолликулов в яичниках у крыс реципиентов, которым подкожно вводили гомогенаты гипофизов крыс доноров, получавших ТРЕКРЕЗАН (в общей дозе — 1,5 гипофиза крысы донора самца и 0,5 гипофиза крысы донора самки на 1 животное реципиента). Гомогенаты гипофизов вводили крысам реципиентам в течение 3 дней 2 раза в сутки в объеме 0,5 мл. Контрольные крысы реципиенты получали гомогенаты гипофизов животных доноров, которым вводили физиологический раствор.

Фолликулостимулирующую активность гипофиза оценивали по степени усиления действия хорионического гонадотропина на массу яичников инфантильных крыс после введения гипофизарных гомогенатов. Последние готовили из гипофизов инфантильных крыс-самцов (доноров), которые предварительно получали ТРЕКРЕЗАН. Инфантильным крысам-самкам (реципиентам) вводили подкожно смесь хорионического гонадотропина (в общей дозе 40 МЕ на 1 животное) и гипофизарного гомогената (в общей дозе 1,5 гипофиза крысы донора на 1 реципиента). Общую дозу гонадотропина и гомогената делили на 9 частей, которые вводили

подкожно 3 раза в сутки в течение 3-х дней. Животных забивали через 72 часа после первой инъекции. Контролем служила масса яичников, полученных от крыс, которым вводили одновременно хорионический гонадотропин и гипофизарный гомогенат крыс доноров, получавших вместо ТРЕКРЕЗАНА физиологический раствор.

Лютеинизирующую активность гипофизов оценивали по способности вызывать овуляцию у инфантильных крыс. Животным реципиентам предварительно (за 51—56 часов) вводили СЖК в дозе 40 м.е., затем внутрибрюшинно инъецировали гомогенат гипофизов опытных (получавших физиологический раствор) животных из расчета 1/3 гипофиза крысы донора на 1 крысу реципиента в объеме 1 мл. Через 21—24 часа после введения гомогенатов у крыс регистрировали наличие или отсутствие овуляции, подсчитывали число яйцеклеток в каждом яйцеводе.

Андрогенную активность оценивали по увеличению массы семенных пузырьков и вентральной простаты, анаболическую — по увеличению массы мышцы levator ani у инфантильных орхидэктомированных крыс.

Влияние препарата на андрогенный и анаболический эффекты тестостерона пропионата изучали по способности вещества влиять на повышение массы семенных пузырьков, вентральной простаты и мышцы levator ani у гонадэктомированных крыс-самцов, вызываемое одновременно введенным тестостероном пропионатом в дозе 2,0 мг/кг в день. О действии ТРЕКРЕЗАНА на эстрогенную активность эстрогена судили по способности препарата при введении в течение 3-х дней влиять на увеличение массы матки и накопление в ней влаги у ин-

фантильных мышей, вызываемое одновременно введенным эстроном в дозе 10 мкг/кг (таблица 21).

Таблица 21. Влияние ТРЕКРЕЗАНА на массу эндокринных органов у инфантильных крыс-самцов (в мг на 100 г массы тела)

Исследуемые органы	Исследуемые группы		
	Интактная	ТРЕКРЕЗАН 0,5 мг/кг	ТРЕКРЕЗАН 5,0 мг/кг
Семенные пузырьки	11,6±0,7	11,6±0,3	12,2±0,4
Вентральная простата	37,4±0,8	3,48±2,8	41,9±1,7
Мышца livator ani	19,2±1,0	17,4±0,6	20,1±1,0
Семенники	602,5±35,8	690,4±35,6	768,6±37,2
Гипофиз	4,1±0,2	3,7±0,2	3,9±0,2
Надпочечники	26,1±0,7	27,0±0,9	27,1±1,4
Тимус	399,2±15,1	376,9±16,0	404,1±17,7

Таблица 22. Влияние ТРЕКРЕЗАНА на лютеинизирующую активность гипофиза у инфантильных крыс

Интактная	ТРЕКРЕЗАН, 0,5 мг/кг	ТРЕКРЕЗАН, 5,0 мг/кг	Интактная	ТРЕКРЕЗАН, 0,5 мг/кг	ТРЕКРЕЗАН, 5,0 мг/кг	
Число животных с овуляцией, %	66,7	27,8	44,8	55,6	22,2	55,6
Число яйцеклеток в яйцеводе	5,4±1,2	4,9±1,7	9,7±1,6	4,2±1,6	2,0±1,2	11,9±3,1

Таблица 23. Влияние ТРЕКРЕЗАНА на андрогенный и анаболический эффект тестостерона пропионата (мг на 100 г массы тела) Исследуемые органы (масса) Исследуемые группы

Исследуемые органы (масса)	Исследуемые группы		
	Интактная	ТРЕКРЕЗАН 0,5 мг/кг	ТРЕКРЕЗАН 5,0 мг/кг
Семенные пузырьки и вентральная простата	22,2±1,7	25,3±1,8	22,2±1,8
Мышца livator ani	22,1±3,1	19,3±1,3	13,3±1,6
	Тестостерон	ТРЕКРЕЗАН 0,5 мг/кг + тестостерон	ТРЕКРЕЗАН 5,0 мг/кг + тестостерон
Семенные пузырьки и вентральная простата	154,5±17,0	177,7±18,2	150,8±17,1
Мышца livator ani	39,0±3,3	36,6±1,2	32,3±1,5

При изучении влияния ТРЕКРЕЗАНА на гипогонадную систему инфантильных крыс-самцов установлено, что в условиях подкожного применения препарата в дозе 5,0 мг/кг в течение 4-х дней масса семенников повышается приблизительно на 20 %, при этом суммарная гонадотропная (рис. 44) и лютеинизирующая (таблица 22) активности гипофиза у этих животных повышаются. При введении ТРЕКРЕЗАНА в дозе 0,5 мг/кг суммарная гонадотропная, фолликулостимулирующая и лютеинизирующая активность гипофиза у инфантильных самцов, напротив, снижается. Препарат не проявляет андрогенного и анаболического действия и не влияет на специфические эффекты тестостерона пропионата (таблица 23).

У инфантильных самок при подкожном введении ТРЕКРЕЗАНА в течение 4 дней в дозах 0,5 мг/кг и 5,0 мг/кг, не отмечено каких-либо изменений изучавшихся показателей, характеризующих состояние гипоталамо-гонадной системы, кроме лютеинизирующей активности гипофиза, которая, также как у самцов, снижается при введении препарата в дозе 0,5 мг/кг. ТРЕКРЕЗАН не обнаруживает эстрогенной активности и не изменяет специфические эффекты эстрогена.

Материалы проведенных исследований свидетельствуют о том, что ТРЕКРЕЗАН при повторном подкожном введении в дозе 5,0 мг/кг стимулирует у инфантильных крыс-самцов синтез и секрецию гонадотропинов. У инфантильных крыс-самок стимулирующее гонаotropное действие препарата выражено в меньшей степени, чем у самцов, и проявляется в увеличении содержания лютеинизирующего гормона в гипоталамусе, а при повторном введении ТРЕКРЕЗАНА 0,5 мг/кг — у животных обоего пола наблюдается его снижение.

Полученные результаты указывают на возможность применения ТРЕКРЕЗАНА в клинике при задержке полового развития, связанного с гипоталамической недостаточностью, и на необходимость контроля состояния репродуктивной функции у пациентов, длительно получающих препарат.

13. Изучение фармакокинетики и биодоступности ТРЕКРЕЗАНА.

Исследования выполнены Научно-исследовательским институтом технологии и безопасности лекарственных средств (Московская обл., г. Купавна). Изучение фармакокинетики и биодоступности ТРЕКРЕЗАНА выполнено с использованием таблеток, содержащих 0,1 и 0,2 г препарата при приеме внутрь и субстанции препарата при внутривенном введении.

Для количественного анализа ТРЕКРЕЗАНА в биологических пробах использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрической детекцией. При выборе метода анализа ТРЕКРЕЗАНА исходили из его химической структуры, которая должна обладать светопоглощением в ультрафиолетовой области спектра и флуоресцировать. УФ-спектр ТРЕКРЕЗАНА характеризуется наличием трех полос поглощения с максимумами при 210—214, 270—272, 274—245 нм. Полярность растворителей незначительно влияет на характер УФ-спектров ТРЕКРЕЗАНА (таблица 24).

Таблица 24. Спектральные характеристики ТРЕКРЕЗАНА

Растворитель	Длина волны максимального поглощения, $\lambda_{\text{макс}}$ (нм)
Вода	212±2; 270±1; 276±1
Метанол	212±2; 272±1; 278±1
Этанол	214±2; 272±1; 278±1
Буфер фосфатный (рН 7,4)	212±2; 270±1; 274±1
0,2 н, HCl	210±2; 268±1; 274±1
0,025 н, NaOH	214±2; 270±1; 276±1

Рассчитанные коэффициенты молярного поглощения ТРЕКРЕЗАНА в метаноле: при $\lambda_{\text{макс}} = 212$ нм $E_{\text{мол}}$ составляет 8750, при $\lambda_{\text{макс}} = 272$ нм $E_{\text{мол}}$ составляет 1850. Поскольку коэффициент молярного поглощения ТРЕКРЕЗАНА при 212 нм приблизительно в 5 раз превышает $E_{\text{мол}}$ при 272 нм, то при использовании для количественного анализа более коротковолновой полосы поглощения, предел обнаружения препарата должен быть выше.

Установлено, что ТРЕКРЕЗАН флуоресцирует. Спектр флуоресценции препарата характеризуется наличием одной полосы с максимумом флуоресценции при 295—297 нм (длина волны возбуждения 274±1 нм).

При разработке методики количественного определения ТРЕКРЕЗАНА в биологических образцах с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии, установлено, что элюент, содержащий фосфатный буфер, является более устойчивым, значе-

ние его рН должно составлять 3,0, а объемное соотношение метанола и буфера можно варьировать (таблица 25). Наиболее подходящим экстрагентом является этилацетат.

Условия хроматографического анализа: колонка «Ультрасфера-октил», подвижная фаза — 55 % метанола: 45 % фосфатного буфера рН 3,0, скорость потока 1 мл/мин, аналитические длины волны 212 и 272 нм.

При указанных условиях обработки проб полнота экстракции составляет 70±5 % при двукратной и 87±2 % при трехкратной экстракции ТРЕКРЕЗАНА из сыворотки крови кролика. Предел обнаружения ТРЕКРЕЗАНА при 212 нм составляет 0,1 мкг/мл, при 272 нм — 1 мкг/мл. В диапазоне концентраций 1—200 мкг/мл (272 нм) и 0,1—100 мкг/мл (212 нм) — площадь под хроматографическими кривыми линейно зависит от концентрации препарата в стандартных образцах, что дает возможность пользоваться методом абсолютной калибровки при расчете концентрации в пробе.

Таблица 25. Влияние состава подвижной фазы и ее pH на время удерживания ТРЕКРЕЗАНА

Состав подвижной фазы	Время удерживания, мин	pH буферного раствора
80 % метанола/20 % 0,02М ацетата натрия	8,0	2,5
40 % метанола/60 % 0,02М ацетата натрия	5,0	5,4
40% метанола/60% фосфатного буфера	5,0	7,9
40% метанола/60% фосфатного буфера	7,4	6,1
40% метанола/60% фосфатного буфера 5,0	8,0	6,3
50% метанола/50% фосфатного буфера	3,0	11,85
50% метанола/50% фосфатного буфера	5,0	4,6
50% метанола/50% фосфатного буфера	7,4	3,8
60% метанола/40% фосфатного буфера	8,0	5,0
60% метанола/40% фосфатного буфера	4,0	5,0
60% метанола/40% фосфатного буфера 8,0	5,0	3,6
55% метанола/45% фосфатного буфера	3,0	7,5

Изучение фармакокинетики и биодоступности ТРЕКРЕЗАНА проведено на кроликах-самцах породы «шиншилла», массой тела 2,5—3,0 кг. Таблетки ТРЕКРЕЗАНА вводили перорально в дозах 5 и 15 мг на 1 кг. При внутривенном введении субстанции, ТРЕКРЕЗАН в физиологическом растворе вводили в краевую ушную вену кролика в дозах 5 и 15 мг на 1 кг (объем 1 мл). Отбор проб крови проводили через 15, 30 и 45 минут, а также через 1; 1,5; 2; 3; 4 и 5 часов после введения per os. При внутривенном введении первая проба проводилась через 5 минут.

Согласно полученным данным, максимальная концентрация препарата в крови определяется через 40-45 минут, затем наблюдается снижение уровня ТРЕКРЕЗА-

НА в крови, в соответствии с экспоненциальной зависимостью. Такой характер изменения концентрации ТРЕКРЕЗАНА при пероральном введении хорошо описывается биэкспоненциальным уравнением с применением одночастевой фармакокинетической модели, с учетом всасывания препарата.

Таблица 26. Параметры фармакокинетики ТРЕКРЕЗАНА у кроликов при пероральном введении дозы 5 мг/кг

Параметр	Обозначение	Размерность	Значение
Предэкспонента	A	мкг/мл	11,5±1,4
Константа скорости элиминации	β	ч ⁻¹	0,39±0,064
Константа скорости всасывания	K _{abs}	ч ⁻¹	3,85±0,88
Период полувыведения	T _{1/2β}	ч	1,77±0,80
Период полубсорции	T _{1/2abs}	ч	1,180±0,041
Кажущаяся начальная концентрация	C ₀	мкг/мл	10,3±0,8
Максимальная концентрация	C _{max}	мкг/мл	7,95±0,22
Время достижения максимальной концентрации	T _{max}	ч	0,66±0,081
Кажущийся объем распределения	V ₁	л • кг ⁻¹	0,485±0,040
Площадь под кривой концентрация — время	AUC	мкг • ч • мл ⁻¹	26,3±2,3

Таблица 27. Параметры фармакокинетики ТРЕКРЕЗАНА у кроликов при пероральном введении дозы 15 мг/кг

Параметр	Обозначение	Размерность	Значение
Предэкспонента	λ	мкг/мл	78,6±19,2
Константа скорости элиминации	β	ч ⁻¹	0,815±0,076
Константа скорости всасывания	K_{abs}	ч ⁻¹	2,17±0,31
Период полувыведения	$T_{1/2\beta}$	ч	0,851±0,08
Период полубсорции	$T_{1/2abs}$	ч	0,310±0,047
Кажущаяся начальная концентрация	C_0	мкг/мл	49,2±4,8
Максимальная концентрация	C_{max}	мкг/мл	27,3±0,4
Время достижения максимальной концентрации	T_{max}	ч	0,722±0,042
Кажущийся объем распределения	V_1	л • кг ⁻¹	0,365±0,327
Площадь под кривой концентрация — время	AUC	мкг • ч • мл ⁻¹	60,3±1,6

Параметры фармакокинетики ТРЕКРЕЗАНА при пероральном введении приведены в таблицах 27-28. На основании полученных данных можно сказать, что всасывание препарата происходит довольно быстро — в течение 15—20 мин всасывается 5 % от общей дозы, достигшей системного кровотока.

Время полувыведения ТРЕКРЕЗАНА составляет 1,77 и 0,851 ч. для доз 5 и 15 мг/кг соответственно, и укладывается в средние значения этого параметра (таблица 28).

Следует отметить, что между дозой и максимальной концентрацией препарата в сыворотке крови наблюдается корреляция: при увеличении дозы в 3 раза, максимальная концентрация препарата увеличивается несколько более, чем в 3 раза.

Таблица 28. Параметры фармакокинетики ТРЕКРЕЗАНА у кроликов при внутривенном введении в дозе 5 мг/кг

Параметр	Обозначение	Размерность	Значение
Предэкспонента 1	A	мкг/мл	72,6±25,1
Константа скорости распределения	α	ч ⁻¹	2,45±0,6
Предэкспонента 2	B	мкг/мл	31,1±17,3
Константа скорости элиминации	β	ч ⁻¹	0,323±0,13
Период полураспределения	$T_{1/2\alpha}$	ч	0,338±0,13
Период полужизни	$T_{1/2\beta}$	ч	1,11±0,24
Кажущаяся начальная концентрация	C_0	мкг/мл	102±12
Константа скорости перехода между камерами	k_{12} k_{21}	ч ⁻¹ ч ⁻¹	0,41±0,18 1,86±0,53
Константа элиминации	k_{el}	ч ⁻¹	1,21±0,11
Кажущийся объем распределения	V_1	л • кг ⁻¹	0,6432±0,086
Площадь под кривой концентрация — время	AUC	мкг • ч • мл ⁻¹	84,3±3,3
Кларенс общий	Cl_t	л • ч ⁻¹ • кг ⁻¹	0,8595

Таблица 29. Параметры фармакокинетики ТРЕКРЕЗАНА у кроликов при внутривенном введении в дозе 15 мг/кг

Параметр	Обозначение	Размерность	Значение
Предэкспонента 1	A	мкг/мл	141±10
Константа скорости распределения	α	ч ⁻¹	3,77±1,08
Предэкспонента 2	B	мкг/мл	49,1±13,0
Константа скорости элиминации	β	ч ⁻¹	0,424±0,103
Период полураспределения	$T_{1/2\alpha}$	ч	0,184±0,04
Период полужизни	$T_{1/2\beta}$	ч	1,68±0,39
Кажущаяся начальная концентрация	C_0	мкг/мл	190±11
Константа скорости перехода между камерами	k_{12} k_{21}	ч ⁻¹ ч ⁻¹	1,67±0,67 1,69±0,53
Константа элиминации	k_{el}	ч ⁻¹	1,24±0,11
Кажущийся объем распределения	V_1	л • кг ⁻¹	0,0789±0,0047
Площадь под кривой концентрация — время	AUC	мкг • ч • мл ⁻¹	153±8
Кларенс общий	Cl_t	л • ч ⁻¹ • кг ⁻¹	0,0978

В заключение следует сказать, что при пероральном введении максимальная концентрация препарата в сыворотке крови кролика определяется через 40—45 мин. Время полувыведения ТРЕКРЕЗАНА составляет 1,77±0,651 часа, что соответствует средним значениям для этого параметра.

Внутривенное введение ТРЕКРЕЗАНА характеризуется средними значениями параметров, описывающих поведение препарата в альфа и бета фазах. Так, период полураспределения составляет $0,18 \pm 0,33$ часа, для 5 и 15 мг/кг соответственно, а период полувыведения $1,11 \pm 1,33$ часа (таблица 29).

Показано, что после перорального введения ТРЕКРЕЗАНА в моче кроликов обнаружено через 6 часов — 10—15 %, а через 24 часа — 25—30% препарата от введенной дозы в неизменном виде. Можно предположить, что наряду с почечным, для ТРЕКРЕЗАНА возможен и другой путь выведения — печеночный, сопровождающийся биотрансформацией препарата в печени.

Изучено связывание ТРЕКРЕЗАНА с белками сыворотки крови кролика. Установлено, что при физиологических концентрациях препарата (1×10^{-5} М — 1×10^{-4} М) степень связывания высока и составляет 90 2 %. Значение константы ассоциации $3,88 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ — свидетельствует о среднем уровне аффинности препарата.

Поскольку ТРЕКРЕЗАН характеризуется высокими показателями связывания, он имеет небольшие значения кажущегося объема распределения, в особенности для внутривенного способа введения препарата.

Абсолютная биодоступность ТРЕКРЕЗАНА в таблетках невелика и составляет 31,2 % при дозе 5 мг/кг и 39,4 % при дозе 15 мг/кг.

14. Механизм действия.

Для изучения механизма стабилизации мембран при действии ТРЕКРЕЗАНА (является не токсичным веществом) эксперименты были выполнены на бислойных липидных мембранах, которые широко используются для исследования механизма действия физиологически активных веществ.

Бислойные липидные мембраны формировали по методу Мюллера-Рудина — в термостатируемой (37°C) тефлоновой ячейке с двумя отсеками на отверстиях в перегородке диаметром 0,8 мм, из раствора азоекстина «Serva» (40 мг/мл) в хроматографически чистом н-декане. За процессом растекания мембран (образованием бислоя) наблюдали при помощи микроскопа МБС-2.

Для измерения разности граничных потенциалов на бислойных липидных мембранах (БЛМ) использовали метод компенсации внутримембранного поля с помощью второй гармоники емкости тока. Зависимость разности граничных потенциалов мембраны от концентрации электролита (KCl) позволила определить исходный заряд и поверхностный потенциал БЛМ. Об абсорбции соединений судили по изменению разности граничных потенциалов после введения ТРЕКРЕЗАНА в один из отсеков ячейки. Зависимость от концентрации ТРЕКРЕЗАНА получена при абсорбции вещества на БЛМ в растворах разной ионной силы.

Изменения вязко-упругих свойств БЛМ определяли по величине третьей гармоники емкостного тока. Большинство опытов проведено в водных растворах

KCl, pH 7,4. При этом установлено, что ТРЕКРЕЗАН не оказывает заметного влияния на проводимость БЛМ.

Предварительно измененный отрицательный поверхностный заряд БЛМ составил — 45 мКЛ/м и, следовательно, поверхностный потенциал мембраны, вычисляемый с помощью уравнения Гуи-Чепмена и концентрации электролита, соответственно равнялся: 0,01 М KCl — (104) мВ, 0,1 М KCl — (-52 мВ) и 0,25 М KCl — (-36 мВ).

При воздействии ТРЕКРЕЗАНА (рис. 45) на БЛМ изменение граничного потенциала имеет противоположный знак и немонотонную зависимость эффекта от ионной силы раствора. Зависимость абсорбции ТРЕКРЕЗАНА от поверхностного потенциала мембраны (при разной ионной силе) доказывает, что это соединение абсорбируется в виде ионов.

При изучении влияния ТРЕКРЕЗАНА на жидкостные свойства БЛМ установлено, что он оказывает заметное действие на этот параметр (рис. 46), увеличивая «жесткость» БЛМ приблизительно на 50 %.

Активность фосфолипазы A₂ из *Apis mellifera* проверялась турбометрическим способом. Установлено, что ТРЕКРЕЗАН не оказывает достоверного влияния на активность этого фермента.

АТФ-азную активность субмитохондриальных частиц, выделенных из митохондрий сердца быка, измеряли рН-метрически. Величину мембранного потенциала измеряли с помощью искусственного проникающего аниона. На основании проведенных исследований можно заключить, что ТРЕКРЕЗАН ($5 \cdot 10^{-5}$ г/мл) не ока-

зывает существенного влияния на АТФ-азную активность и мембранный потенциал.

В разделе 6 мы подробно рассматривали действие ТРЕКРЕЗАНА на активность процесса перекисного окисления липидов в модельной системе. Резюмируя эти данные, было сделано заключение, что ТРЕКРЕЗАН обладает способностью перехвата радикалов кислорода в водном окружении и липидных радикалов в мембранах липосом. Эффективная концентрация в водной фазе 0,2 мкМ, в липидной фазе мембран — 10 мкМ. Действующие концентрации ТРЕКРЕЗАНА в водной модельной системе оказались значительно больше концентраций, используемых в суспензии липосом. Это может быть следствием того, что препарат, добавленный к липосомам, встраивается в гидрофобную фазу мембран липосом, как бы концентрируясь там. В водной системе ТРЕКРЕЗАН распределяется во всем объеме системы и поэтому для проявления свойств перехватчика ему требуется большая концентрация.

В случае ферментативного перекисного окисления центры радикалообразования находятся в непосредственной близости от цитохрома Р-450, сульфгидрильные группы которого могут принимать участие как в иницировании ПОЛ, так и в реакциях переноса электронов в процессе гидроксирования. Полученные данные (раздел 3) свидетельствуют о включении ферментативных механизмов дыхания, а также о вероятности участия ферментов в реакциях ПОЛ. Кроме того, очевидно влияние ТРЕКРЕЗАНА на функционирование указанных механизмов. Препарат действует и на на-

чальные, и на средние, и на терминальные участки переноса электронов, поскольку отсутствие изменений активности НАД•Н является признаком интактности начальных участков переноса электронов от НАД•Н к соответствующему акцептору.

В микросомах гепатоцитов крыс, получавших ТРЕКРЕЗАН, содержание цитохрома Р-450 значительно возрастало. Этот эффект указывает на ингибирование цитохромоксидаз. Следовательно, мы вправе допустить, что ТРЕКРЕЗАН служит индуктором цитохромов.

Динамика перекисного окисления липидов в опытах на гепатэктомированных крысах свидетельствует и о влиянии ТРЕКРЕЗАНА на феномены сопряжения и компартментации не только с последующим изменением синтеза «традиционных» макроэргических соединений, таких как АТФ и НАД, но и с увеличением синтеза РНК как одного из макроэргов, что особенно необходимо в условиях нарушения структуры тканей. При этом уменьшение интенсивности дыхания в митохондриях указывает на переход процессов биологического окисления с гексозного пути на пентозный, бескислородный путь, одним из сопряженных звеньев которого является образование макроэргов и, в том числе, РНК.

Рассматривая гепатэктомию как состояние адаптационного синдрома, следует предположить, что происходит активация микросомных печеночных ферментов. Важная функция этих ферментов — влияние на пролиферативно-репаративные процессы.

Происходящее под влиянием ТРЕКРЕЗАНА в гепатоцитах ускоренное протекание начальной и конечной

фаз митоза — профазы и анафазы, увеличение интенсивности процессов в интерфазе на фоне минимизации потребления кислорода в дыхательной цепи митохондрий, а также ингибирование в них процессов ферментативного и перекисного окисления липидов, являются одним из удовлетворительных объяснений антистрессового действия ТРЕКРЕЗАНА.

Метаболические адаптационные процессы в организме осуществляются на различных уровнях и имеют универсальный характер. Интегральные регуляторные системы функционируют в тесной взаимосвязи и являются компонентами адаптации организма. Молекулярной основой адаптации признаны процессы липопероксидации мембран. Обладая выраженным мембраностабилизирующим действием, являясь ингибитором перекисного окисления липидов, свободного дыхания в митохондриях, ТРЕКРЕЗАН нормализует функции регуляторных систем: нейроэндокринной, гуморальной, иммунной.

Как иммуномодулятор ТРЕКРЕЗАН оказывает протективный эффект на Т-клеточное звено иммунитета, обладает прямым стимулирующим влиянием на пролиферацию В-клеток, тем самым стимулируя гуморальный иммунный ответ, усиливает продукцию лимфокинов и монокинов.

Выраженное стимулирующее действие ТРЕКРЕЗАНА на антителогенез сочетается с его противовоспалительными свойствами. Выгодной особенностью ТРЕКРЕЗАНА является его усиливающее влияние на функции существующих лимфоцитов, а не стимуляция появления новых, функционально незрелых лимфоидных клеток.

Профилактическое введение ТРЕКРЕЗАНА в организм животных до стрессового воздействия снижает количество язв в желудке и предупреждает активацию адренэргической и гипоталамо-адреналовой системы.

15. Клинические испытания.

Военно-медицинская Академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург.

Изучалось непосредственное и отсроченное влияние ТРЕКРЕЗАНА на различные системы организма военнослужащих, проходящих службу в горно-пустынной местности с жарким климатом. В процессе полевых испытаний наблюдаемые подвергались воздействию высоких физических и эмоциональных нагрузок, больших перепадов температуры воздуха, умеренной гипоксии.

Прием препарата 20 дней — отмечено снижение содержания в сыворотке крови первичных продуктов перекисного окисления липидов (гидроперекиси) и вторичных (МДА), заметно активизированного в данных условиях обитания. У лиц, принимавших ТРЕКРЕЗАН, возросла и антирадикальная активность плазмы крови.

Прием ТРЕКРЕЗАНА оказывал протективный эффект на Т-клеточный иммунитет, сопровождающийся нормализацией сниженной супрессорной активности. При употреблении препарата наблюдалась нормализация и В-клеточного иммунитета. Изменений гуморального иммунитета не выявлено.

Ряд показателей неспецифической резистентности (циркулирующие иммунные комплексы, общая фагоцитарная активность) при приеме ТРЕКРЕЗАНА не изменялся. Однако функционально-метаболическая активность нейтрофильных гранулоцитов достоверно повышалась. Также было отмечено увеличение физической и умственной работоспособности.

Всесоюзный НИИ общей и судебной психиатрии им. Сербского, Москва.

Клиническое изучение ТРЕКРЕЗАНА проводилось у больных с психическими нарушениями невротического уровня (астенические расстройства). Возраст пациентов 19—50 лет. Курс лечения — 21 день. В течение первой недели проводилась монотерапия ТРЕКРЕЗАНОМ, в дальнейшем дополнительно назначались транквилизаторы. Терапевтический эффект наблюдался уже на 3—5 дни приема ТРЕКРЕЗАНА. Это выражалось в постепенной частичной редукции гипостенических нарушений: уменьшение слабости, утомляемости, дневной сонливости, снятие головных болей, повышение работоспособности. Активирующий эффект нарастал к концу второй недели терапии. Наблюдалось повышение общего физического тонуса, умственной работоспособности, уменьшение вегетативных нарушений. У больных с тенденцией к гипотонии отмечена стабилизация артериального давления.

Заключение: применение ТРЕКРЕЗАНА эффективно в случаях с неглубокими психогенно и соматогенно обусловленными расстройствами. Учитывая неярко вы-

раженную психотропную активность препарата при психических нарушениях невротического уровня целесообразно назначение ТРЕКРЕЗАНА в сочетании с транквилизаторами.

Кафедра внутренних болезней № 2 лечебного факультета Московской медицинской академии им. Сеченова.

Изучали действие ТРЕКРЕЗАНА при физическом напряжении, физической и умственной усталости и в комплексной терапии астенических состояний различного генеза — нейтроциркуляторная дистония по гипотоническому типу. Улучшение состояния пациентов отмечено в 100 % случаев.

Лаборатория спортивной медицины Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова.

Препарат спортсмены получали 3 недели во время сильных, интенсивных тренировок скоростно-силовой направленности в подготовительном периоде. Средний возраст спортсменов 18—21 год. Спортивная классификация — кандидаты в мастера спорта (гребцы) и мастера спорта (конькобежцы).

После курса ТРЕКРЕЗАНА отмечено более быстрое восстановление частоты сердечных сокращений и артериального давления, а также лучшие показатели ортопробы. Выявлены меньшие значения мочевины у спортсменов за 2 недельных макроцикла — 15,3 мг % против 18,2 мг % в контрольной группе. Средний уровень мочевины в крови на утро после интенсивной тре-

нировки также был ниже у спортсменов, получавших ТРЕКРЕЗАН, — 43,3 мг % (контроль 49,6 мг %). Субъективно спортсмены отметили улучшение общего самочувствия, повышение работоспособности, лучшую переносимость тренировочных нагрузок, улучшение сна и аппетита, улучшение координации и внимания.

Клиника неврозов им. Соловьева, Москва.

Клиническое изучение ТРЕКРЕЗАНА проведено у пациентов с жалобами астенического круга в рамках невротических расстройств. Курс приема препарата 21 день. После приема ТРЕКРЕЗАНА улучшаются показатели ортопробы, отмечено более быстрое восстановление артериального давления и частоты сердечных сокращений. По психологическому тесту (самочувствие, активность, настроение) у пациентов повышается субъективная оценка состояния, возрастает активность в освоении методик саморегуляции, отмечается нормализация эмоционального фона, повышается двигательная активность. Таким образом, ТРЕКРЕЗАН способствует смягчению астенических расстройств.

Всесоюзный научный центр наркологии, Москва.

Показаниями для использования ТРЕКРЕЗАНА в терапии больных алкоголизмом служили астенические и астено-депрессивные состояния, возникающие как в структуре абстинентного синдрома, так и в период длительного воздержания от алкоголя, то есть в ремиссии.

Применение ТРЕКРЕЗАНА для ликвидации психопатологических и соматических нарушений в абстинен-

ции всегда давало положительный эффект. Отмечена коррекция таких симптомов, как ощущение вялости, апатии, расстройств настроения психогенного характера, т. е. при купировании психопатологических расстройств. Заметным было влияние препарата на такие соматические нарушения, как чувство разбитости, тяжесть в голове, головная боль.

Клинические испытания ТРЕКРЕЗАНА в качестве адаптогена были проведены в 10 ведущих клиниках страны. Поскольку все отчеты показали его положительное действие в сравнении с контролем и эталонами (дибазол, элеуттероккок, сиднокарб), Фармакопейный комитет МЗ России разрешил применение препарата в медицинской практике (протокол №13 от 8.07.93 г.). На основании этого решения издан приказ № 151 от 26.07.94 г Минздрава РФ о регистрации препарата и внесении его в реестр лекарственных средств, разрешенных для применения в медицинской практике и к промышленному производству.

Изучение влияния на качество жизни, психологический и иммунный статус ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС.

Исследования проведены Государственным научно-исследовательским Центром профилактической медицины Минздрава РФ, отделом массовых обследований.

В опытную группу было включено 20 ликвидаторов (16 мужчин, 4 женщины) аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС). Все обследуемые работали на атомной станции в первые дни после катастро-

фы. Дозы облучения составили 19—25 рад. В настоящий анализ включены ликвидаторы аварии, возраст которых был в пределах 30—71 год. Средний возраст — 50 лет.

После 2-х недельного периода приема плацебо, больным назначался ТРЕКРЕЗАН в дозе 200 мг, три раза в день, в течение 4 недель. Иммунный статус оценивали с помощью лазерной проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител. Для изучения психологического статуса использовали многофакторный вопросник исследования личности и тест САН — «самочувствие, активность настроение». Пациенты заполняли вопросники 4 раза: до включения в исследование, в конце периода плацебо, через 2 и 4 недели приема ТРЕКРЕЗАНА. Данные, полученные на фоне приема препарата, сравнивались с данными в конце периода плацебо, что позволяло избежать психологического плацебо-эффекта. У 10 ликвидаторов была произведена оценка иммунного статуса до и после месячного приема препарата.

Через 2 недели приема ТРЕКРЕЗАНА у 56 % ликвидаторов суммарный показатель качества жизни (КЖ) увеличился по сравнению с КЖ в конце периода плацебо, через 4 недели приема ТРЕКРЕЗАНА КЖ улучшилось уже у 70 % испытуемых.

По данным теста САН, через 2 недели приема ТРЕКРЕЗАНА отмечается улучшение показателей самочувствия — у 64 %, активности — у 79 %, настроения — у 64 % пациентов; к 4-й неделе приема ТРЕКРЕЗАНА показатели еще повысились. Показатель интегральной работоспособности через 2 недели лечения увеличился у 64 % больных через 4 недели — у 67 %.

По данным теста СМОЛ, через 4 недели приема ТРЕКРЕЗАНА снизилась выраженность ипохондрических проявлений, уменьшились депрессивные тенденции. Показатель по 3-й шкале теста СМОЛ снизился на фоне лечения ТРЕКРЕЗАНОМ — через 2 недели у 54 % пациентов, через 4 недели — у 78 %, что свидетельствует о снижении проявлений демонстративности и истеричности у пациентов. Через 2 недели лечения ТРЕКРЕЗАНОМ отмечается уменьшение показателя по 6-й шкале теста СМОЛ у 61 % пациентов, через 4 недели лечения уже у 77%, что отражает уменьшение проявлений интеллектуальной и эмоциональной ригидности.

Уже через две недели лечения пациентов ТРЕКРЕЗАНОМ у большинства из них увеличился оптимизм, а также физическая, психическая и социальная активность.

Психологический статус ликвидаторов аварии на ЧАЭС отличался повышенными показателями по шкалам невротической триады с наибольшими значениями таких показателей, как проявление демонстративных черт характера, требование повышенного внимания к себе и к своей болезни на фоне ипохондрического настроения. Лечение ТРЕКРЕЗАНОМ оказало благоприятное воздействие на психологический статус пациентов, так как способствовало снижению невротических проявлений и, в то же время, повышению активности и оптимизма у них.

Таблица 30. Среднегрупповые показатели иммунного статуса ликвидаторов до и после лечения ТРЕКРЕЗАНОМ.

Показатели	Норма	До лечения	После лечения
CD3	66,9±2,4	69,9±2,86	68,4±2,97
CD4	38,9±1,5	36,1±1,87	43,7±3,2
CD8	28,0±2,0	24,0±1,8	20,7±2,7
CD4/CD8	1,4±0,2	1,6±0,17	2,4±0,3
CD16	14,0±2,0	6,8±0,5	6,5±1,0
CD19	7,3±1,5	3,69±0,5	5,3±0,7
CD25	2,7±0,3	2,5±0,3	1,6±0,2
HLA-DR	17,9±4,0	8,3±0,7	8,6±1,0
CD71	1,95±0,4	2,1±0,3	1,8±0,26
ФАН	75,4±1,4	74,6±2,0	72,9±2,5
ФЧ	3,7±0,15	3,5±0,13	3,0±0,2
IgA	0,9-4,5	3,17±0,8	2,18±0,35
IgM	0,6-2,5	1,87±0,25	0,95±0,1
IgG	8,0-20,0	9,2±0,97	12,5±0,7

При оценке иммунного статуса выявлены нарушения показателей у всех больных (таблица 30). Это свиде-

тельствует о глубоких нарушениях иммунных защитных механизмов в результате вторичной иммунной недостаточности. Чем выше доза радиации, полученная пациентом, тем более выражено нарушение иммунного статуса. После курса лечения ТРЕКРЕЗАНОМ происходило улучшение иммунных показателей клеточного звена. Особенно выражено увеличение СД 19, что свидетельствует об усилении противоинфекционной защиты.

Отмечено повышение почти всех показателей, причем прирост показателей CD4/CD8, IgM и IgG был статистически достоверным.

Наиболее ярко действие ТРЕКРЕЗАНА прослеживается при индивидуальном анализе. Так зрелые Т-лимфоциты (CD3) исходно были резко снижены у 33 % ликвидаторов, а после лечения ТРЕКРЕЗАНОМ этот показатель вернулся к норме у 75 % больных. Т-хелперы (CD4) до лечения были снижены у 44 % ликвидаторов, через месяц терапии ТРЕКРЕЗАНОМ у 100 % пациентов этот показатель был выше нормы. Иммунная регуляция, которая выражается отношением CD4 к CD8, была резко снижена у 35 % ликвидаторов, после лечения у всех больных отмечалось значительное улучшение. Количество В-клеток (CD14) исходно было снижено у всех пациентов, после лечения ТРЕКРЕЗАНОМ у 100 % ликвидаторов отмечалось увеличение В-клеток.

На основании клинических испытаний ТРЕКРЕЗАНА можно сделать следующие выводы:

- ТРЕКРЕЗАН способен восстанавливать иммунитет у ликвидаторов, страдающих вторичным иммунодефицитом;

- ТРЕКРЕЗАН улучшает КЖ ликвидаторов аварии на ЧАЭС, приводит к улучшению самочувствия, активности и настроения, повышению показателя интегральной работоспособности, а также улучшает психологический статус за счет снижения невротических проявлений, увеличения оптимизма и активности;
- ТРЕКРЕЗАН практически не вызывает побочных явлений.

Применение у больных хронической сердечной недостаточностью.

Клинические исследования выполнены Тернопольским медицинским институтом им. И.Я. Горбачевского.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — конечный пункт развития и следствие практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным статистики сердечная недостаточность, как терминальное состояние, занимает возрастающий процент в структуре смертности, и ее лечение вызывает все больше проблем. В формировании и прогрессировании ХСН важная роль принадлежит активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). Это во многом определяет резистентность тяжелых форм сердечной недостаточности к лечению. Гидроперекиси липидов разрушают мембраны клеток и становятся причиной тяжелейшего повреждения. При этом нарушается функционирование систем, регулирующих мышечное сокращение.

Клинические испытания проводили на 53 больных в возрасте 30—65 лет (28 мужчин и 25 женщин). Ос-

новной причиной ХСН были: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, дилатационная кардиомиопатия. Методика лечения заключалась в ежедневном (в течение 20 дней) назначении 0,3 г ТРЕКРЕЗАНА (0,1 г три раза в день). Использовали также сочетание ТРЕКРЕЗАНА с нитратами пролонгированного действия. При ХСН стадии II Б к терапии подключали фуросемид, который, как и нитраты, применяли по общепринятой схеме.

ХСН стадии II А диагностирована у 32 больных, II Б — у 14. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц того же возраста.

У больных ХСН II А — II Б стадии в крови нарастают первичные и вторичные продукты перекисного окисления липидов, наблюдается угнетение антиоксидантной системы организма (таблица 32).

Таблица 31. Показатели ПОЛ и антиоксидантной системы у больных ХСН

Показатели		Группа больных		
		Контроль	Стадия II А	Стадия II Б
МДА, мкмоль/л		2,25±0,03	3,19±0,05*	3,22±0,04*
ДК, мкмоль/л		17,5±0,67	17,8±0,8	18,8±0,5
Перекисеобразование, мкмоль/л		26,4±0,6	34,0±0,4*	33,9±0,6*
Супероксиддисмутаза, % блокировки		9,68±0,13	10,90±0,13*	10,30±0,13*
Глутатион, мкмоль/л	восстановленный	1,33±0,015	1,23±0,013*	1,23±0,012*
	окисленный	2,20±0,012	2,41±0,014*	2,38±0,018*
Витамин Е, ммоль/л		21,07±0,56	16,5±0,7*	16,3±0,8*
Витамин А, ммоль/л		2,82±0,03	2,36±0,03*	2,38±0,03*
Глутатионредуктаза, нмоль/л		79,0±0,2	74,1±0,5*	76,0±0,7*
Глутатионпероксидаза, мкмоль/л		0,222±0,008	0,210±0,008	0,220±0,01
ЦП, ммоль/л		14,32±0,22	14,1±0,24*	15,0±0,3*

Примечание: *p < 0,05 по сравнению с контролем.

В результате лечения больных ТРЕКРЕЗАНОМ и нитратами пролонгированного действия, продукты ПОЛ снижаются до уровня контрольных величин у здоровых лиц. К концу лечения концентрация малонового диальдегида снизилась с 2,98±0,05 до 2,1±0,03 мкмоль/л

($P < 0,05$), диеновые конъюгаты с $18,6 \pm 0,19$ до $16,1 \pm 0,12$ мкмоль/л ($P < 0,05$). Изменение ПОЛ, по-видимому, обусловлено повышением активности супероксиддисмутазы (СОД). Уровень угнетения СОД в крови больных ХСН играет важную роль в стабилизации функционирования антиоксидантной защиты организма.

Довольно высокая чувствительность миокарда к перекисным радикалам объясняется низкой степенью развития защитных систем. В норме — активность СОД в сердце почти в четыре раза ниже, чем в печени, активность каталазы экстремально низка, транспортная система для окисленного глутатиона обладает малой емкостью. Кроме того, большое значение в механизмах активации свободнорадикального окисления липидов имеет баланс между уровнем генерации перекисных радикалов и состоянием систем их инактивации. Показатель перекисного окисления является интегральной величиной и дает возможность оценить адекватность функционирования антиоксидантной системы, т.е. степень активности свободнорадикального окисления липидов. Так, у больных, принимавших ТРЕКРЕЗАН с нитратами показатель окисления снизился с $34,5 \pm 0,5$ до $26,8 \pm 0,5$ мкмоль/л ($P < 0,05$). В процессе лечения ТРЕКРЕЗАНом достоверно улучшаются и другие показатели ПОЛ. Глутатион окисленный снизился с $1,95 \pm 0,011$ до $1,38 \pm 0,013$ мкмоль/л. Глутатион восстановленный увеличился с $1,95 \pm 0,011$ до $2,1 \pm 0,01$ мкмоль/л; витамин Е — с $23,01 \pm 0,42$ до $25,09 \pm 0,42$ мМоль/л; витамин А — с $2,04 \pm 0,02$ до $2,41 \pm 0,02$ мМоль/л; глутатион-редуктаза — с $70,01 \pm 0,2$ до

$74,8 \pm 0,3$ нМоль/л; глутатион-пероксидаза — с $0,186 \pm 0,006$ до $0,208 \pm 0,007$ мкмоль/л. Тем не менее, средние значения вышеуказанных показателей к концу лечения превышали контрольные величины здоровых людей.

При использовании для лечения одних нитратов (без ТРЕКРЕЗАНА) в процессе терапии происходит только снижение концентрации МДА с $2,79 \pm 0,03$ до $2,63 \pm 0,06$ мкмоль/л ($P < 0,05$), увеличение концентрации витамина А с $2,21 \pm 0,04$ до $2,36 \pm 0,03$ мМоль/л ($P < 0,05$). Другие изучаемые показатели ПОЛ у больных ХСН существенно не изменились, и даже отмечены высокие значения показателей окисления, как и до лечения, что свидетельствует о сниженных резервных возможностях организма, лишь частично компенсированных состоянием антиоксидантной защиты.

Таким образом, снижение в крови больных ХСН первичных и вторичных продуктов ПОЛ, повышение активности СОД свидетельствует о стабилизации свободнорадикального окисления липидов, что предопределяет перспективу в плане улучшения метаболизма в миокардиоцитах и функционирования мембран клеток при применении ТРЕКРЕЗАНА.

Сравнивая результаты исследований показателей ПОЛ и активности антиоксидантной системы организма у больных первой и второй групп, можно заключить, что при лечении больных ХСН ТРЕКРЕЗАНом и изосорбитдинитратом отмечено улучшение клинических критериев, подтверждаемых данными эхокардиографии, тетраполярной грудной реографии и полярографии.

Использование ТРЕКРЕЗАНА в практике наркологии.

Исследования действия ТРЕКРЕЗАНА у больных опийной наркоманией выполнены Кустанайским областным наркологическим диспансером.

С учетом полиморфности клиники наркологической зависимости на практике приходится применять большое количество препаратов, действующих на различные звенья патогенеза. Кроме таких препаратов, существуют лекарственные вещества, действующие более широко и терапевтически охватывающие целые синдромы.

ТРЕКРЕЗАН был использован в лечении больных, страдающих опийной наркоманией. Он назначался после этапа интенсивной терапии, на фоне выраженного астенического синдрома девяти наркоманам (со 2 стадией). Контрольная группа — 10 человек — получала идентичный объем психофармакотерапии, но без использования ТРЕКРЕЗАНА. Дозировка: 0,2х4 раза в день, в течение 7 дней.

Критериями оценки были:

- лабораторные данные;
- клинические данные (субъективная оценка самочувствия, объективные признаки симптомокомплексов);
- данные психологического тестирования.

У больных, получающих ТРЕКРЕЗАН, отмечался достаточно выраженный подъем уровня лейкоцитов и лимфоцитов, по отношению к контрольной группе (рис. 47).

Клинически имеет место более быстрое заживление постинъекционных абсцессов, которые очень часто встречаются у наркоманов. Субъективно, больные, получающие ТРЕКРЕЗАН, отмечали, в отличие от контрольной группы, психоэмоциональную активность, улучшение аппетита и повышение работоспособности.

Таблица 32.

Название теста	Больные, получающие ТРЕКРЕЗАН	Контрольная группа больных
Таблица Шульге	Психическая устойчивость	
	1,01	1,25
	Врабатываемость	
	0,8	1,15
САН	4,8	3,3
Шкала самооценки	Тревожность	
	32	48

Объективно, клинически установлено:

- стабилизация артериального давления в утренние часы (в то время как у контрольной группы была склонность к гипотонии);
- значительно ниже уровень астенизации у больных, получающих ТРЕКРЕЗАН, хотя заметного влияния на течение абстинентного синдрома отмечено не было.

По данным психологического обследования, проведенного в обеих группах, у больных, получающих ТРЕКРЕЗАН, получены данные следующего характера:

- интерес и активность в решении различных тестовых задач;
- психическая устойчивость и хорошая вработываемость;
- улучшение самочувствия, активности и настроения;
- снижение уровня тревожности с 50 баллов (результат, полученный до начала лечения) до 32 (в контрольной группе уровень тревожности остался высоким, 51 и 48 соответственно);

в эмоционально-волевой сфере проективные методики выявляют стремление к позитивному эмоциональному состоянию, желание выйти из неблагоприятной ситуации, надежду на будущее (в контрольной группе присутствует состояние беспокойства, настороженности, подозрительности, отмечается стремление к покою, желание уйти от активности).

На основании вышеперечисленных данных, можно сделать вывод о том, что применение препарата ТРЕКРЕЗАН в наркологической практике наиболее эффективно для лечения астенического синдрома. Так же, в клинике заболевания видна роль ТРЕКРЕЗАНА как иммуномодулятора, что облегчает течение сопутствующих воспалительных (инфекционных) процессов, тем самым укорачивая срок лечения больного.

Включение в комплексную терапию анемии у беременных.

Использование ТРЕКРЕЗАНА в практике лечения анемии у беременных осуществлено Тернопольским мединститутом им. Горбачевского (Украина). Железод-

фицитная анемия (ЖДА) — самое распространенное патологическое состояние у беременных женщин. За последние 10 лет в России и на Украине частота возникновения ЖДА возросла с 45,1 % до 76 %.

У беременных с анемией в 52,1 % случаев имеет место осложненное течение беременности: гестозы, угроза прерывания, аномалии родовой деятельности.

На фоне ЖДА нарушаются адаптационные возможности организма беременных, возникают изменения в иммунной системе, активизируются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), угнетается система антиоксидантной защиты. Это, в свою очередь, вызывает осложнение беременности и родов. Возрастает риск возникновения гнойно-воспалительных заболеваний.

Для лечения ЖДА, как правило, используются железосодержащие препараты (ферроплекс, фенюльс, ферро-градумет, феринит и др.). Однако следует учитывать, что ионы железа инициируют процесс перекисного окисления липидов.

Обследовано 80 беременных на сроке 29—32 недели. Обследуемые были разделены на три группы: I группу составили 20 беременных с ЖДА, получавших базисную терапию; II группу — 20 беременных с ЖДА, получавших комплексную терапию с включением ТРЕКРЕЗАНА. Контрольную группу составили 20 беременных с физиологическим течением беременности.

При поступлении беременных в стационар проводилось изучение анамнеза, объективное обследование органов и систем, выяснение акушерского статуса, оце-

нивалось внутриутробное состояние плода (ультразвуковая диагностика, кардиотокаграфия).

Состояние перекисного окисления липидов, иммунной системы изучали при поступлении на лечение и перед выпиской. Полученные ранее данные указывали, что при ЖДА имеет место активация ПОЛ, угнетение антиоксидантной системы, неспецифические изменения иммунного статуса. Это и обусловило использование комплексной терапии с включением ТРЕКРЕЗАНА.

При анализе динамики показателей гемограммы установлено, что общепринятая терапия улучшает показатели гемограммы у беременных с анемией. Показатели общего анализа крови достоверно отличались от контроля. При использовании комплексной терапии с включением ТРЕКРЕЗАНА имеет место приближение данных показателей к контролю (рис. 48).

При оценке клеточного звена иммунологического состояния организма беременных с анемией, леченных традиционным методом, количество Т-лимфоцитов не изменялось, возросло количество В-лимфоцитов. В гуморальном звене имело место увеличение иммуноглобулина G и уменьшение JgM (рис. 49).

Таким образом, лечение препаратами железа не приводит к нормализации иммунных нарушений у беременных. Уровень иммунологических показателей достоверно отличается от контроля.

При использовании комплексных методов лечения имеет место увеличение количества В-лимфоцитов, нормализуется количество иммуноглобулинов основных классов. Большинство показателей клеточного и гу-

морального иммунитета в этом случае не отличались от показателей контрольной группы.

Комплексная терапия с включением ТРЕКРЕЗАНА влияет и на снижение ПОЛ, и на активацию антиоксидантной системы защиты (рис. 50).

Таким образом, разработанная схема лечения ЖДА с включением ТРЕКРЕЗАНА, нормализует не только показатели гемограммы, но и оптимизирует показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и иммунного статуса.

Лечение воспалительных заболеваний репродуктивных органов.

Существенную роль в механизмах повреждающего действия воспаления играет активация перекисного окисления липидов и нарушение функционального состояния антиоксидантной системы защиты, что приводит к дезинтеграции ферментных систем, связанных с биомембранами. Накопление недоокисленных метаболитов и патологических иммунных комплексов в еще большей степени активировать реакции с участием свободных радикалов. Разорвать этот порочный круг возможно с помощью экзогенных веществ, которые способны заблокировать активные цепи липо-перекисления и восстановить антиокислительную систему защиты организма.

Выбор ТРЕКРЕЗАНА для лечения воспалительных заболеваний мотивирован наличием уникального сочетания следующих фармакологических свойств: антиоксидантного, антигипоксантного, репаратного, адаптogenного, иммуностимулирующего, антитоксического.

Исследование эффективности ТРЕКРЕЗАНА в лечении острых эндометритов выполнены Тернопольской государственной медицинской Академией (Украина). В современном акушерстве кесарево сечение является одной из наиболее распространенных операций, которая позволяет снизить перинатальную и материнскую заболеваемость и смертность. Однако, соответственно возрастает число послеоперационных гнойно-септических осложнений (от 15 до 73 %). Ситуацию осложняет возникновение антибиотико-резистентных высоковирулентных штаммов микроорганизмов и устойчивость золотистого стафилококка к химио- и физико-терапевтическим методам воздействия. Одним из эффективных путей уменьшения гнойно-септических осложнений является повышение иммунореактивности организма беременных женщин.

Обследовано 30 здоровых небеременных женщин, 30 женщин с нормальным течением беременности (контрольная группа) и 63 беременных из группы высокого риска, на сроке 38-39 недель. Из них — 30 женщин (первая группа) проходили обычную (традиционную) дооперационную подготовку, а 33 женщины (вторая группа) дополнительно получали 300 мг ТРЕКРЕЗАНА в сутки, на протяжении 7—10 дней. И, наконец, 31 роженица с третьего дня послеоперационного периода принимавшая препарат по той же схеме. Возраст женщин от 18 до 36 лет. Во время беременности у пациенток отмечена следующая патология: анемия — 66,9 %; заболевания почек и мочевыделительной системы — 34,0 %; заболевания органов матки — 8,5 %; эндометриты и дру-

гие осложнения в предыдущих кесаревых сечениях — 6,4 %; поздние гестозы — 22,3 %.

Использование для профилактики ТРЕКРЕЗАНА позволило обеспечить благоприятное протекание послеоперационного периода. Эндометрит не возник ни у одной из обследованных женщин, которые получали общепринятое комплексное лечение с дополнительным назначением ТРЕКРЕЗАНА до плановой операции.

Операции проводили поперечным разрезом в нижнем сегменте. Возмещали кровопотерю. Послеоперационный период протекал у больных гладко. Лишь в течение двух суток наблюдалось небольшое повышение температуры до 37,4 °С, швы снимали на 5-е сутки. Рана заживала первичным натяжением. Больные выписывались на 9-10 сутки в удовлетворительном состоянии. Лабораторные данные без существенных изменений. Количество послеоперационных койко-дней в этой группе составляло $10,4 \pm 0,5$ дней, тогда как в контрольной (без ТРЕКРЕЗАНА) — $12,8 \pm 0,8$ дней.

Проведенные исследования показали, что применение ТРЕКРЕЗАНА у беременных с факторами риска приводит к значительному увеличению иммунологической реактивности организма. Количество Т-лимфоцитов в этой группе больных составляет $49,71 \pm 0,94$ %, Т-хелперов — $50,29 \pm 0,72$ %, концентрация В-лимфоцитов — $12,84 \pm 0,85$ %, носителей HLA^{Dr}-антигена — $19,49 \pm 0,89$ %.

В группе без применения ТРЕКРЕЗАНА уровень Т-лимфоцитов равнялся лишь $45,46 \pm 0,73$ %, Т-хелперов — $44,58 \pm 0,72$ %, Т-супрессоров $45,88 \pm 1,7$ %, носителей HLA^{D2}-антигена $16,87 \pm 0,01$ %. По сравнению с группой

женщин, где дооперационная подготовка проводилась традиционным методом, в опытной группе отмечалось: уменьшение расхождения швов с $13,7 \pm 2,1$ % до $13,0 \pm 2,3$ %, эндометрита с $13,3 \pm 2,3$ % до $6,8 \pm 2,2$ %, раневой инфекции с 7,69 % до 3,7 %. Также наблюдалось увеличение почти в 2 раза содержания гемоглобина в крови женщин опытной группы до $106,0 \pm 8,6$ г/л.

Таким образом, можно заключить, что препарат нормализует гуморальный и клеточный иммунитет организма, а также уменьшает количество гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде. Применение ТРЕКРЕЗАНА до операции у беременных с факторами риска гнойно-септических осложнений более эффективно по сравнению с использованием его в послеоперационном периоде. Побочного действия на состояние плода не отмечено, что согласуется с ранее полученными данными об отсутствии эмбриотоксического действия ТРЕКРЕЗАНА.

Изучено также действие ТРЕКРЕЗАНА при лечении острых послеродовых и послеабортных эндометритов. Под наблюдением находились 30 больных острым послеабортным и 32 больные острым послеродовым эндометритом. В комплекс лечения был включен ТРЕКРЕЗАН — по 200 мг 3 раза в сутки на протяжении 6 дней. У этих женщин на $2,8 \pm 0,1$ сутки лечения наступало значительное улучшение самочувствия и нормализация температуры тела. Уменьшалась интенсивность болей внизу живота, которые на $4,0 \pm 0,2$ сутки исчезали полностью. Нормализация лейкоцитов происходила на $6,2 \pm 0,3$ сутки пребывания в стационаре. Средняя длительность стационарного лечения составила $8,0 \pm 1,6$ койко-дней.

При бактериологическом исследовании у всех пациенток перед выпиской определялась первая или вторая степень чистоты влагалищного содержимого — при бактериологическом исследовании патогенные микроорганизмы не высевались. Клиническое выздоровление в группе женщин, дополнительно получавших ТРЕКРЕЗАН, происходило интенсивнее и полнее, чем при базисной терапии.

Клиническое изучение ТРЕКРЕЗАНА в лечении воспалительных заболеваний придатков матки выполнено Тернопольской государственной медицинской Академией (Украина). Под наблюдением находились 40 женщин в возрасте от 18 до 36 лет с обострением хронического двухстороннего аднексита. В первую группу входили 20 больных, получавших традиционное лечение, во вторую — 20 больных, в комплекс лечения которых дополнительно был включен ТРЕКРЕЗАН по 200 мг 3 раза в день в течение 6 дней.

До лечения в крови больных концентрация продуктов ПОЛ превышала аналогичные показатели у здоровых женщин в 2-3 раза, что сопровождалось одновременным истощением системы антиоксидантной защиты. Светосумма инициированной перекисью водорода хемилюминесценции составила 298 % в сравнении с контролем. Активность супероксиддисмутазы существенно снижена по сравнению с показателями у здоровых женщин. Данные по глутатионпероксидазе и восстановленному глутатиону у больных с обострением хронического аднексита снизились почти в 2 раза при значительном увеличении количества окисленного глутатиона.

Включение ТРЕКРЕЗАНА в комплексную терапию приводит к полной нормализации активности системы антиоксидантной защиты: блокирование супероксид-димутазы снижается, активность глутатионпероксидазы и ее кофермента, восстановленного глутатиона достоверно увеличивается и приближается к показателю здоровых женщин. Содержание малонового диальдегида, конечного продукта ПОЛ, составляло $4,8 \pm 0,3$ мкмоль/л, что почти соответствовало уровню контроля. Концентрация диеновых конъюгатов в эритроцитах крови пациенток, получавших ТРЕКРЕЗАН, была в 1,6 раза ниже соответствующего показателя до лечения. При традиционном лечении (без ТРЕКРЕЗАНА) подобная динамика не отмечалась. Другим положительным адаптационным фактом применения ТРЕКРЕЗАНА, что и обусловило лечебный эффект у больных с хроническими неспецифическими воспалительными процессами придатков матки, является нормализация иммунной системы и гормонального статуса организма.

Определение уровня гонадотропных гормонов (лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) и пролактина (ПР)), гормонов яичников (прогестерона (ПГ) и эстриола) в крови, проводили радиоиммунным методом с использованием техники двойных антител с помощью радиоиммунологических наборов фирмы «CEA-IRE-SORIN» (Франция). Исследование проводили в середине второй (лютеиновой) фазы менструального цикла.

Установлено, что в результате обострения хронического аднексита среди всех обследованных женщин

46 % имели нарушение менструальной функции. После проведенного лечения случаи нормализации цикла имели место в обеих группах. Однако в процентном соотношении эта закономерность была неодинаковой. В I группе (традиционное лечение) нормализация цикла отмечена в 46,9 % случаев. Это на 15,2 % меньше, чем во второй группе (62,1 %), которая получала дополнительное лечение ТРЕКРЕЗАНОМ.

Преимущества применения ТРЕКРЕЗАНА в комплексном лечении воспалительных заболеваний наблюдались и при анализе динамики каждого нарушения в частности. Удлинение лютеиновой фазы цикла отмечено в 35,5 % случаев, что выше, чем в контроле на 10,5 %. После лечения динамика улучшения у больных с недостаточностью обеих фаз цикла была в 1,3 раза интенсивнее, чем в группе сравнения. При монофазном цикле появление овуляции в результате лечения констатировано в 10,3 % случаев, что на 40 % выше, чем при общепринятом лечении. Нормализация менструального цикла является свидетельством угасания воспалительного процесса, устранения гемодинамических нарушений и дистрофических изменений тазовых органов, рассасывания перивариальных спаек и повышения гормональной активности нейроэндокринной системы.

Воспалительный процесс придатков матки существенно угнетает активность гипофиза и яичников. Концентрация эстрадиола уменьшается в 1,5 раза, прогестерона — в 1,3 раза, лютеотропного гормона — в 1,4 раза, фолликулостимулирующего — в 1,5 раза и пролактина — в 1,2 раза.

После курса традиционного лечения положительная динамика роста гормонов незначительна. Гипофункция яичников и гипопиза является весомым звеном в патогенетической цепи этой патологии. Не скорригированные в процессе лечения гормональные нарушения являются неблагоприятным прогностическим признаком в плане рецидива заболевания. В таких случаях, достигнутый клинический эффект, как правило, невыраженный и краткосрочный.

Подводя итоги проведенных клинических испытаний, следует отметить, что под влиянием ТРЕКРЕЗАНА клетки крови и плазма больных приобретают мощный резерв антиоксидантной защиты биологических мембран, обеспечивая стабильный клинический эффект и способствуя более интенсивному выздоровлению.

В результате лечения с использованием ТРЕКРЕЗАНА происходит коррекция основных нарушений в нейроэндокринной системе организма, что проявляется существенным восстановлением секреции гонадотропных и половых гормонов. Возможно, механизм этого воздействия связан с восстановлением структурных компонентов мембран эпителиоцитов гипопиза, что нормализует функциональные взаимосвязи между органами нейроэндокринной системы.

Включение в общую схему лечения ТРЕКРЕЗАНА существенным образом улучшает функциональную активность гипопиза и яичников, что проявляется заметным ростом продуцируемых ими гормонов. Этот факт открывает возможность патогенетического подбора

метода лечения в зависимости от преобладания нарушений в нейроэндокринной системе.

Результаты исследований свидетельствуют о значительных изменениях количества иммуноглобулинов основных классов в сыворотке крови при такой патологии. Так, уровень иммуноглобулина G до лечения достоверно уменьшался до $7,51 \pm 0,16$ г/л, концентрация иммуноглобулина A при поступлении в стационар составила $1,70 \pm 0,08$ г/л, что в 1,6 раза ниже, чем у здоровых женщин. Уровень иммуноглобулина M в разгар болезни достоверно увеличивался и составлял $2,03 \pm 0,04$ г/л, популяция B-лимфоцитов достоверно снижалась и достигала $12,20 \pm 0,44$ %.

До лечения концентрация лизоцима в сыворотке крови составляла $5,99 \pm 0,13$ мкг/мл, что в 1,6 раза ниже, чем у здоровых женщин. Уровень ЦИК достоверно возрастал и достиг $8,4 \pm 0,15$ усл. ед. Приведенные результаты свидетельствуют о снижении неспецифической резистентности организма при обострении хронического аднексита.

Также, до лечения в 1,4 раза снижалась популяция T-лимфоцитов и в разгар заболевания равнялась $48,50 \pm 1,58$ %. Снижалась и хелперная активность, но, почти в 2 раза, возрастала активность T-супрессоров.

После лечебного курса с использованием ТРЕКРЕЗАНА, отмечено увеличение количества иммуноглобулинов G и A в сыворотке крови. Концентрация иммуноглобулина G равнялась $10,11 \pm 0,23$ г/л, иммуноглобулина A — $2,72 \pm 0,12$ г/л. Уровень иммуноглобулина M достоверно уменьшился и составил $0,99 \pm 0,77$ г/л. Эти показате-

тели приблизительно соответствуют показателям здоровых женщин.

Концентрация лизоцима в сыворотке крови после проведенного лечения возрастала и достигала $9,64 \pm 0,28$ мкг/мл, что практически не отличается от контрольных величин. Также отмечалась нормализация количества ЦИК.

Популяция Т-лимфоцитов достоверно увеличилась и достигла в этой группе больных после лечения — $67,40 \pm 1,58$ %. Увеличилась и хелперная активность до $70,50 \pm 1,79$ %, а также почти в два раза снизилась активность супрессоров.

Таким образом, обострение хронического аднексита приводит к значительному повышению уровня циркулирующих в крови иммунных комплексов, снижению лизосомной активности сыворотки крови, дисбалансу концентрации иммуноглобулинов основных классов и Т-системы иммунитета. Эти изменения, в свою очередь, вызывают снижение иммунологической толерантности организма больных.

Предложенный комплексный метод лечения с применением ТРЕКРЕЗАНА оказывает выраженное иммуностропное действие и позволяет существенно корригировать нарушения в системах Т- и В- иммунитета и неспецифической резистентности организма больных.

ТРЕКРЕЗАН способствует быстрому восстановлению нормальной микрофлоры влагалища, исчезновению патогенных и уменьшению условно патогенных микроорганизмов. Механизм нормализации влагалищного биосинтеза, очевидно, обусловлен улучшением

микроциркуляции, ускорением фаз протекания воспалительного процесса, мембранопротекторным действием на эпителиальную стенку сосудов, клеточные и органоидные мембраны влагалищного эпителия.

Включение ТРЕКРЕЗАНА в традиционную схему лечения уменьшает фармакологическую нагрузку на организм, способствует сокращению сроков пребывания в стационаре, улучшает отдаленные результаты лечения.

Применение в терапии туберкулеза.

Клинические испытания ТРЕКРЕЗАНА проведены Кустанайским областным противотуберкулезным диспансером (Казахстан).

В настоящее время методом лечения туберкулеза является химиотерапия, эффективность которой зависит от степени подавления размножения бактериальной популяции и регрессии туберкулезных изменений в пораженных органах. В современных условиях, когда имеются большие возможности для выбора различных комбинаций химических препаратов и патогенетических средств, возрастает значение индивидуализации лечебной тактики. В целях коррекции иммунного статуса, восстановления адаптационных способностей организма в клинической практике Кустанайского противотуберкулезного диспансера определялась эффективность препарата ТРЕКРЕЗАН в комплексном лечении стационарных больных.

Под наблюдением в диспансере находились 30 больных туберкулезом (17 мужчин, 13 женщин) в возрасте от 23 до 62 лет. По локализации туберкулезного процесса больные были распределены следующим образом:

- инфильтративный туберкулез легких — 15 человек;
- фиброзно-кавернозный туберкулез легких — 8;
- посттуберкулезный пиелонефрит — 2;
- туберкулезный спондилит — 1;
- туберкулезный аднексит — 1;
- туберкулез кишечника — 1;
- диссеминированный туберкулез — 1;
- саркоидоз Бека — 1;

Контрольная группа сравнения из 30 больных была подобрана с такими же формами туберкулеза. Диагноз ставился на основании данных комплексного клинико-лабораторного обследования и R-диагностики.

ТРЕКРЕЗАН назначали в комплексе с противотуберкулезной терапией, без учета противопоказаний, в суточной дозе 0,2 г х 3. Курс лечения — от 25 до 90 дней.

Критерии оценки эффективности препарата: клинико-лабораторный динамический контроль за течением заболевания; R-контроль; объективная и субъективная оценка состояния и самочувствия.

В первой группе больных, с инфильтративным легочным туберкулезом, состоящей из 15 человек, ТРЕКРЕЗАН назначался совместно с комплексным специфическим лечением в течение 45 дней. В ходе наблюдения было выявлено следующее: у 11 больных произошло рубцевание и значительное рассасывание инфильтратов легочной ткани (по рентгенологическим данным); улучшение функции печени; исчезновение проявлений токсического гепатита; улучшение самочувствия; повышение аппетита; нормализация температуры тела; на-

растание массы тела. У 4 больных из 15 (26,6 %) положительного эффекта не наблюдалось. В группе не зарегистрировано ухудшения состояния, аллергических реакций и токсических проявлений. У больных контрольной группы за этот же период наблюдения положительной клинической и рентгенологической динамики не отмечено.

Во второй группе больных, с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, состоящей из 8 человек, ТРЕКРЕЗАН назначался в комплексе с набором специфических и симптоматических препаратов по 0,2 г 3 раза в день, курс лечения — 45 дней.

В ходе наблюдения было выявлено следующее:

- положительной рентгенологической динамики не отмечено ни у одного больного;
- исчезновение симптомов токсического гепатита, подтвержденного функциональным пробам печени, произошло у четырех больных (50 %);
- у двух больных нормализовалась температура тела;
- у двух больных повысился аппетит, появилась активность, снизилось количество выделяемой мокроты;
- у одного больного наблюдалась отрицательная рентгенологическая динамика;
- больные контрольной группы положительной клинической и рентгенологической динамики не показали;
- репрезентативность наблюдения снижена наличием негативной социально-общественной установки у пациентов.

В третьей группе больных, с туберкулезом внелегочных локализаций, для лечения ТРЕКРЕЗАНОМ было взято по одному больному с разными локализациями туберкулезного процесса, всего 7 пациентов. ТРЕКРЕЗАН назначался по 0,2 г х 3 раза в день, курс лечения — 45 дней. Двое из семи больных не показали терапевтического и лабораторного эффекта. Это пациенты с туберкулезным спондилитом и с посттуберкулезным пиелонефритом. Остальные пять человек отметили улучшение самочувствия, повышение аппетита, общего тонуса, нарастание веса тела, исчезновение слабости, утомляемости. В ходе клинического наблюдения выявлена положительная динамика при туберкулезе кишечника — уменьшение болей, нормализация функциональных проб печени; при саркоидозе Бека — частичное рассасывание узелков; при туберкулезном аднексите — рассасывание инфильтратов.

На основании проведенных испытаний сделаны следующие выводы:

- ТРЕКРЕЗАН впервые назначался в клинической практике противотуберкулезного диспансера 30 стационарным больным и положительный клинический эффект достигнут в 22 случаях (70,3 %), что свидетельствует о целесообразности применения ТРЕКРЕЗАНА в лечении больных туберкулезом.
- В ходе применения препарата не было отмечено токсических и аллергических реакций, более того, при совместном назначении специальных средств с ТРЕКРЕЗАНОМ, ранее отмечавшиеся аллергические реакции отсутствовали.

- ТРЕКРЕЗАН улучшил переносимость пациентами специальных препаратов.
- Стойкий положительный клинический эффект отмечен при наличии у больных токсико-аллергического гепатита.
- ТРЕКРЕЗАН эффективно сочетается с применявшимися специальными препаратами и симптоматическими средствами, способствует восстановлению адаптационных механизмов организма.

Клиническая практика лечения больных с вторичной герпетической инфекцией.

Клиническая апробация ТРЕКРЕЗАНА проведена на базе областного центра по борьбе и профилактике СПИДа (Кустанайский кожно-венерологический диспансер, Казахстан).

Герпес — самая распространенная вирусная инфекция человека, длительно существующая в организме преимущественно в латентной форме и проявляющаяся на фоне иммунодефицитных состояний поражениями кожи, слизистых оболочек, глаз, печени и ЦНС. Рецидив герпетической инфекции возникает в тех случаях, когда под воздействием эндогенных или экзогенных факторов снижается активность иммунной системы, особенно Т-клеточного звена. Наиболее часто рецидивировующий герпес развивается на фоне ОРЗ вирусной природы, при тяжелых бактериальных инфекциях. Причинами рецидива могут быть нарушения адаптационных способностей организма к переохлаждению, перегреванию, избыточное ультрафиолетовое облучение, переу-

томление, эмоциональные стрессы. К рецидивам приводят и эндокринные изменения, к примеру, у женщин генитальный герпес проявляется перед менструациями.

Причинами длительной персистенции вируса в организме считают несколько факторов:

- а) низкие титры или отсутствие интерферона;
- б) инфицирование иммунными комплексами «вирусы — антитела» слизистых оболочек;
- в) не исключена гипотеза о нахождении ВПГ в организме в виде нуклеиновой кислоты.

Учитывая, что герпес своими рецидивами проявляется на фоне иммунодефицита и при нарушениях адаптационных процессов в организме, представлялось целесообразным применение адаптогена иммуномодулятора ТРЕКРЕЗАНА в комплексной терапии рецидивирующей герпетической инфекции.

Наблюдались две группы амбулаторных больных:

- I — вторичная герпетическая инфекция, локализованная форма, генитальный герпес — 10 человек;
- II — вторичная герпетическая инфекция, локализованная форма, простой герпес — 28 человек.

Больным в опытных группах назначалась комплексная терапия и ТРЕКРЕЗАН, контрольные больные получали обычное противовирусное комплексное лечение. Диагноз ставился на основании эпидемиологического анамнеза и данных комплексного клинико-лабораторного обследования, включающего также ИФА на ВПГ и иммунограмму, исследование клеточных факторов периферической крови, абсолютного содержания

лейкоцитов, процентного содержания Е1-РОКпр, Е2-РОКа, ЕАС и М-лимфоцитов.

При персистирующем генитальном герпесе иммунологическое исследование выявило снижение содержания Т-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов. Максимальный нагрузочный тест с иммуномодуляторами: декарис, тималин, Т-активин выявил, что наиболее предпочтительна модулирующая терапия ТРЕКРЕЗАНОМ. Препарат назначался по 0.2 г 3 раза в день в сочетании с симптоматическими и противовирусными средствами. Курс составил 45 дней.

Динамический клинический контроль выявил уменьшение объективных признаков болезни в опытной группе на 5-6 дней раньше, чем в контрольной, то есть полное заживление везикул и эрозий наблюдалось через 7-8 дней от начала лечения. У 9 пациентов рецидивы отодвинулись на 4-5 месяцев и носили abortивный характер.

Больные, пролеченные ТРЕКРЕЗАНОМ, отметили улучшение самочувствия, повышение психоэмоционального тонуса, физической активности, улучшение аппетита, нарастание массы тела. Аллергических и побочных реакций в ходе применения ТРЕКРЕЗАНА не было. Иммунологический контроль выявил увеличение общего количества лейкоцитов и лимфоцитов, увеличение Т- и В-клеток при включении ТРЕКРЕЗАНА в комплексное лечение больных.

Описание клинического случая: Больная У., 36 лет, страдает генитальным герпесом с 1984 года. Обострение процесса отмечает перед каждой менструацией,

которые сопровождаются резким ухудшением самочувствия, повышением температуры тела, болями в пояснице и ногах, появлением обильной везикулезной сыпи на половых органах и коже промежности. Неоднократно лечилась в острый период противовирусными средствами, последний курс лечения — ацикловир внутривенно.

При исследовании методом ИФА был определен маркер ВПГ II типа. Иммунограмма до лечения: лейкоциты $5,9 \times 10$ д/л, лейкоциты разведения $3,0 \times 10$ д/л, эоз О, сегм 43, лимф 53, моноциты 4, Е1 — РОКпр. — 15 %, Е2 — РОКа — 18 %, ЕАС — 14 %, М — 5 %, А — 1 %; нагрузочные тесты — декарис 23 %, Т-активин — 11 %, тималин О, ТРЕКРЕЗАН 22 %.

Было назначено следующее лечение: бонафтон по 150 мг в сутки двумя пятидневными циклами с перерывом в 2 дня, ТРЕКРЕЗАН по 0,6 г в сутки непрерывно, 0,5 % бонафтоновая мазь на пораженные участки. На 2 сутки лечения отмечено снижение боли и зуда, нормализация температуры, исчезновение отека в местах поражения. Полное исчезновение патологических симптомов произошло на 7 день лечения. По окончании второго цикла лечения бонафтоном больная продолжала получать ТРЕКРЕЗАН по 0,6 г в сутки. На фоне лечения ТРЕКРЕЗАНОМ отмечена нормализация психоэмоционального тонуса, повышение физической активности, работоспособности, аппетита. Повторный рецидив наступил перед следующей менструацией. На фоне приема ТРЕКРЕЗАНА он сопровождался умеренным зудом, менее обильной сыпью, симптомов гаггионита не было.

Было назначено: 1 — продолжение курса ТРЕКРЕЗАНА по 0,6 г в сутки, 2 — мазь брауновидон, 3 — курс реалдирона внутримышечно.

Клинические проявления рецидива наблюдались в течение 5 дней. Больная продолжала получать ТРЕКРЕЗАН непрерывно до следующей менструации, привычного рецидива не наступило. Обострение хронического процесса произошло через 4 месяца после сильного эмоционального напряжения. Рецидив был коротким, не сопровождался симптомами интоксикации, ганглионита и обильными высыпаниями. Курс лечения ТРЕКРЕЗАНОМ составил 72 дня. Повторная иммунограмма: лейкоциты $3,0 \times 10$ д/м, лейкоциты разведения $5,9 \times 10$ д/м, эоз О, сегм/я лимф. 61 мон 12, Е1 — РОКпр 23 %, Е2 — РОКа 40 %, ЕАС — 35 %, М — 11 %, А — 1 %. Побочных и аллергических реакций не отмечено.

В группе больных опоясывающим лишаем (28 человек) было 13 мужчин и 15 женщин в возрасте от 18 до 54 лет. Клинические высыпания локализовались на лице, голове, груди, руках, ягодицах и сопровождалась болями и парестезиями. ТРЕКРЕЗАН назначался с первого дня лечения по 0,2 г 3 раза в день, курсом 15 дней, вместе с симптоматическими и противовирусными средствами. Контрольная группа в количестве 10 человек в качестве иммуномодулятора и адаптогена получала экстракт элеутерококка.

В ходе клинического наблюдения за больными опытной группы отмечено, что у пациентов свежих подсыпаний не было со 2-го дня от начала лечения. Тогда как в контрольной группе новые элементы сыпи появ-

вились на 4-й день. Курс лечения с ТРЕКРЕЗАНОМ составил $7,7 \pm 0,3$ дня, тогда как курс лечения больных в контрольной группе составил $12,6 \pm 0,7$ дня. Количество лимфоцитов на 12 день в опытной группе составило $32,2 \pm 5,1$ %, в контрольной — $27,8 \pm 3,2$ % (рис. 51).

Анализ полученных результатов показал, что под влиянием ТРЕКРЕЗАНА изменился состав крови: повысился уровень гемоглобина, увеличилось количество эритроцитов и тромбоцитов.

Иммунный статус оценивали путем определения количества основных субпопуляций Т- и В-клеток по модифицированной реакции розеткообразования, что позволило выявить у всех больных дефицит Е1, Е2 и зрелых В-клеток (М) (рис. 52).

Проведенная терапия оказывает существенное влияние на иммунный статус: произошла нормализация количества зрелых В-клеток и повышение уровня Т-клеток (рис. 53).

Далее рассмотрим использование ТРЕКРЕЗАНА (1 таблетка х 3 раза в день) в практике комплексного лечения хронического уrogenитального хламидиоза у мужчин. Клиническая и бактериологическая эффективность этиотропной терапии оказалась значительно выше при использовании ТРЕКРЕЗАНА. При лечении больных рокситромицином в сочетании с ТРЕКРЕЗАНОМ, клинический эффект наблюдали у 92 % больных, а бактериологический у 89 % (в контрольной группе при лечении с декарисом: 80 % и 76 % соответственно). Побочные эффекты доксициклина (у 28 % пациентов) практически снимаются применением ТРЕКРЕЗАНА. Курс лече-

ния составляет от 10 до 30 дней, в зависимости от тяжести генитальных и экстрагенитальных поражений.

При осложненных формах ХУГХ эффективность ТРЕКРЕЗАНА составила 97,5 % и лишь у 2,5 % пациентов состояние осталось без изменений. При назначении циклоферона клиническая эффективность (КЭ) отмечена у 96 % больных, бактериологическая эффективность (БЭ) у 95 %, а у 4 % пациентов — без изменений. При приеме декариса клиническая эффективность наблюдалась у 90 % больных, бактериологическая — у 86,7 %, без изменений — 10 %.

Особенно эффективным ТРЕКРЕЗАН оказался при осложненных формах ХУГХ у мужчин, где КЭ составила 92,8 %, БЭ — 89,6 %, не было изменений у 7,2 % больных. При приеме циклоферона КЭ была у 92,9 % больных, БЭ — у 89 %, без изменений — у 7,8 %. При назначении декариса КЭ составила лишь 75,5 %, а БЭ — 71,9 %, без изменений — у 24,5 %.

Таким образом, в комплексном лечении ХУГХ у мужчин ТРЕКРЕЗАН показывает значительную клиническую и бактериологическую эффективность, особенно при осложненных формах болезни, не уступая одному из наиболее современных иммунокорректоров — циклоферону.

На основании полученных клинических и лабораторных данных были сделаны следующие выводы:

- введение препарата ТРЕКРЕЗАН в комплексную терапию вторичной герпетической инфекции способствует существенному облегчению клинического течения болезни и наступлению длительной ремиссии;

- показаниями к применению ТРЕКРЕЗАНА у больных герпетической инфекцией являются наличие иммунодефицита, рецидивирующее течение заболевания и нарушения адаптационных способностей организма;
- применение препарата ТРЕКРЕЗАН больными с генитальным герпесом показано как в остром, так и в межрецидивном периодах;

ТРЕКРЕЗАН способен обеспечивать коррекцию иммунного статуса при вторичной герпетической инфекции, вызванной ВПГ-1 и ВПГ-2.

В отделении «Семья и брак» Кустанайской областной больницы ТРЕКРЕЗАН был использован при лечении трех групп больных:

1. Хронические воспалительные заболевания мужских половых органов — 12 чел.
2. Болезнь Рейтера (хронический хламидиоз) — 12 чел.
3. Сексуальные расстройства различной этиологии — 8 чел.

ТРЕКРЕЗАН назначался в дозе 0,2 г 2-3 раза в день от 14-ти до 30-ти дней.

В I группе (хронический простатит, хронический уретро-простатит в стадии обострения) ТРЕКРЕЗАН назначался в дозе 0,2 г два раза в день, в течение 14 дней, в сочетании с комплексной антибактериальной терапией. По сравнению с контрольной группой (то же лечение, но без ТРЕКРЕЗАНА), клиническое улучшение с восстановлением трудоспособности наступало на 4-5 дней раньше, что подтверждалось лабораторными данными:

нормализация анализа крови, сока простаты, мазков из уретры и простаты. В контрольной группе нормализация анализов проходила в более поздние сроки. Все больные, принимавшие ТРЕКРЕЗАН, отметили улучшение самочувствия, повышение физической активности, улучшение половой функции. Один больной, страдающий головными болями, зафиксировал их исчезновение. Необходимо отметить, что в группе не было побочных действий от применения антибиотиков, тогда как в контрольной группе побочные действия зарегистрированы у 4-х человек.

Во второй группе больных (хронический хламидиоз) ТРЕКРЕЗАН назначался в дозе 0,2 г три раза в день, в течение 20 дней, в сочетании с общепринятым антибактериальным лечением.

Как известно, при хронической хламидийной инфекции всегда имеет место иммунодефицит. Поэтому в лечении необходимы иммуномодуляторы. В контрольной группе в качестве иммуномодулятора применяли левамизол по общепринятым методикам.

По данным лабораторных анализов, излечение в опытной группе после I курса (21 день) наступило у 10 человек из 12; в контрольной группе лишь у 6 человек. Побочное действие от антибиотиков тетрациклинового ряда в опытной группе наблюдалось лишь у 1 больного (кожные высыпания и тошнота). В контрольной группе — у 5 человек — от тошноты, рвоты до сильнейшей аллергической кожной реакции и отека Квинке. 11 человек из 12 в опытной группе отмечали улучшение аппетита, сна, повышение физиче-

ской и умственной активности, улучшение половой функции.

В III группе ТРЕКРЕЗАН назначался в дозе 0,2 г три раза в день, в течение 30 дней. У 4 человек наступило улучшение сексуального состояния: повышение либидо, увеличение времени эрекции; у 2 человек — небольшое, временное улучшение; у 2 человек (больные со стойкой импотенцией на фоне сахарного диабета) эффекта от приема препарата не было. В контрольной группе улучшение отмечено у 4 человек, у 4 существенного эффекта не зафиксировано.

Выводы:

- ТРЕКРЕЗАН в сочетании с патогенетической терапией значительно сокращает сроки лечения при хронических воспалительных заболеваниях половой сферы;
- Особенно препарат эффективен в качестве иммуномодулятора при лечении хронической хламидийной инфекции;
- Практически у всех больных, принимавших ТРЕКРЕЗАН, отмечалось повышение физической и умственной активности, аппетита, улучшение половой функции.

Апробация препарата в комплексном лечении больных вирусными гепатитами.

В связи с тем, что вопрос об этиотропной терапии острого вирусного гепатита остается нерешенным, а патогенетическая терапия далеко не всегда способствует благоприятному течению и исходу, т.е. не предотвраща-

ет развитие осложнений, в том числе острой печеночной недостаточности, показано применение адаптогенов с широким спектром действия и иммуностимуляторов. При затяжном хроническом течении острого вирусного гепатита В наблюдается изменение активности естественных киллеров — количества Т-хеллеров и интерпродуцирующей способности лейкоцитов.

Первичная апробация препарата ТРЕКРЕЗАН в комплексном лечении больных вирусными гепатитами выполнена инфекционным отделением Кустанайской областной больницы (Казахстан). По заболеванию: ОБГА — 54 человек, ОБГВ — 12 человек, из них 3 пациента имели сопутствующие хронические заболевания желудочно-кишечного тракта: гастрит, холецистит. Суточная доза препарата ТРЕКРЕЗАН — 0,2 г три раза в день. Курс лечения от 10 до 30 дней.

Получали ТРЕКРЕЗАН, совместно с дезинтоксикационной терапией с первого дня лечения — 7 больных ОБГВ и 5 больных ОБГА. Трое больных начали прием ТРЕКРЕЗАН с 4-го дня от начала лечения, и 2 больных принимали ТРЕКРЕЗАН после недельной базисной терапии.

В ходе комплексного клинико-лабораторного наблюдения было выявлено следующее:

- В опытной группе:
 - все больные с 3-4 дня лечения препаратом ТРЕКРЕЗАН отмечали повышение аппетита, психоэмоциональный подъем, повышение физической активности;
 - у 7 больных на 5-6 день приема препарата отмечено исчезновение диспептических проявлений;

тошноты, рвоты, чувства тяжести в эпигастрии и в правом подреберье;

- после 7 дней лечения с ТРЕКРЕЗАНОМ в контрольном биохимическом анализе крови у 15 больных отмечено снижение общего билирубина в два раза; в двух случаях ОВГВ, снижение билирубина в два раза зафиксировано через 10 дней от начала приема препарата ТРЕКРЕЗАН;
- уменьшение размеров печени началось с 4-5 дня — у больных ОВГА — 5 человек, у больных ОВГВ — с 6-7 дня — 9 человек;
- нормализация клинико-биохимических показателей произошла у больных ОВГА на 18—20 день нахождения в стационаре, у больных ОВГВ — на 28-29 день и у семи больных ОВГВ — на 25-26 день от начала лечения с препаратом ТРЕКРЕЗАН.
 - В контрольной группе:
- улучшение самочувствия и исчезновение симптомов интоксикации отмечено на 7—10 день лечения; у 3-х больных терапия была расширена назначением гормонов, т.к. наблюдалась отрицательная динамика инфекционного процесса;
- снижение билирубина началась с 5-6 дня у больных с ОВГА и с 12—14 дня у больных с ОВГВ;
- курс лечения, до нормализации клинико-биохимических показателей, составил у больных с ОВГА 23—25 дней, с ОВГВ 35—38 дней.

Следующий этап апробации включал клинические исследования на базе госпиталя им. Бурденко ГВМУ МО РФ. В качестве плацебо использовались таблетки по

внешнему виду не отличавшиеся от изучаемого препарата (аскорутин).

Контрольная группа получала стандартный набор лечебных мероприятий: режим, диета № 5 по Певзнеру, внутривенное введение физиологических растворов глюкозы с контрикалом, внутрь рибоксин, холасас, комплекс витаминов. При тяжелых формах и формах средней тяжести с факторами риска развития осложнений — преднизолон под прикрытием антибиотиков и антацидов, ГБО в режиме 1,7-1,8 ата (7-8 сеансов на курс).

В группе больных острым вирусным гепатитом В препарат ТРЕКРЕЗАН назначался при удовлетворительном общем самочувствии больных (отсутствие тошноты, рвоты, выраженных диспепсических явлений) на 2—5 день от начала лечения. При этом, если больной поступал с выраженным синдромом общей интоксикации, интенсивной или быстро прогрессирующей желтухой, то наряду с дезинтоксикационной терапией с первого дня ему назначались глюкокортикостероиды.

Обследовано 19 больных со среднетяжелым течением ОВГА в возрасте от 29 до 43 лет, из них ТРЕКРЕЗАН получали 10 человек, девяти больным проводилось базисная терапия с плацебо. Характеристика преджелтушного периода у этой группы больных может быть представлена в следующем виде: диспептический вариант — 41,7 %, гриппоподобный вариант — 30,0 %, астеновегетативный вариант — 15 %, смешанный вариант — 13,3 %. Длительность преджелтушного периода составила $5,7 \pm 0,12$ дней.

Данные, представленные на рис. 53, свидетельствуют о положительной динамике клинических показателей у больных, получавших базисную терапию в сочетании с ТРЕКРЕЗАНОМ. Отмечалось снижение койко-дней на 3,6 дня. Нормализация размеров печени у больных, получавших ТРЕКРЕЗАН, наступила быстрее, длительность желтушного периода сокращалась на 6,5 дня.

У больных, получавших ТРЕКРЕЗАН, наблюдалось более быстрая нормализация показателей пигментного обмена, активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) по сравнению с группой больных, получавших базисную терапию в сочетании с плацебо.

Вторую группу составили 39 больных со среднетяжелым течением ОВГВ в возрасте от 16 до 52 лет: ТРЕКРЕЗАН получали 20 человек, плацебо — 19. Характеристика преджелтушного периода: диспепсический вариант — 20 %, гриппоподобный — 18 %, астеновегетативный — 28 %, артигический — 21 % и смешанный вариант — 13 %. Длительность преджелтушного периода составила $7,9 \pm 0,14$ дня. Только в 5 случаях после назначения ТРЕКРЕЗАНА удалось обойтись без назначения глюкокортикостероидной терапии, в остальных 75 % случаев пришлось прибегнуть к преднизолону, так как при удовлетворительном самочувствии больных показатели цитолиза продолжали нарастать.

На основании проведенного открытого клинического исследования можно заключить, что ТРЕКРЕЗАН может быть рекомендован в комплексной терапии ОВГА, а при ОВГВ использование ТРЕКРЕЗАНА нецелесообразно.

В клинике инфекционных заболеваний на базе городской больницы №1 Тернопольской медицинской академии обследовано 169 больных, из них 88 — инфекционным ОВГА и 81 — сывороточным ОВГВ. Возраст больных — от 18 до 60 лет. Среди испытуемых было 98 мужчин (58 %) и 71 женщина (42 %). Все больные были разделены на две группы:

I — получила общепринятое лечение;

II — дополнительно назначался ТРЕКРЕЗАН в дозе 450 мг/сутки.

Кроме того, в каждой группе отдельно выделялись больные со среднетяжелым и тяжелым течением ОВГА и ОВГВ. Группы сравнения составляли 25 здоровых граждан (доноры крови). ОВГВ диагностировали на основании эпидемического анамнеза, клинической симптоматики, биохимических и иммунологических исследований крови. Исследование больных в стационаре проводилось троекратно: при поступлении в отделение (практически в период максимального проявления клинических и биохимических изменений); через две недели лечения; в период ранней реконвалесценции (перед выпиской).

Анализ динамики клинических проявлений у больных ОВГА и ОВГВ, которые кроме общепринятого лечения получали ТРЕКРЕЗАН, показал положительное влияние препарата на длительность и степень проявления ряда симптомов заболевания. Так, после 12–14 дней приема препарата большинство пациентов отметили улучшение самочувствия, повышение аппетита, уменьшение абдоминальных болей, общей слабости.

Более выразительно регрессия клинических симптомов наблюдалась у больных средней степени тяжести, независимо от вида гепатита. Добавление ТРЕКРЕЗАНА способствовало существенному сокращению средней длительности желтухи. У больных ОВГВ сократилась длительность отдельных симптомов заболевания при получении ТРЕКРЕЗАНА: общая слабость, боль, ощущение тяжести в подреберье, желтуха. В период ранней реконвалесценции больные ОВГА средней тяжести жалоб не имели. Увеличение размеров печени на 0,5—1,5 см ниже реберной дуги сохранилось у 16,4 % больных I и у 10,7 % больных II сравниваемых групп.

Динамика биохимических показателей при лечении ТРЕКРЕЗАНОМ зависела от тяжести и вида гепатита. В период ранней реконвалесценции уровень билирубина был существенно ниже у пациентов II группы со среднетяжелым ОВГА и ОВГВ, а также тяжелым ОВГА. При ОВГВ с тяжелым течением уровень билирубина существенно не зависел от способа лечения (рис. 54).

Терапия с применением ТРЕКРЕЗАНА положительно влияла на динамику активности ферментов в сыворотке крови. Достоверное уменьшение активности маркера цитолиза АЛАТ наблюдалось у больных средней тяжести при обоих видах гепатита. Длительность стационарного лечения больных, получавших ТРЕКРЕЗАН, составляла $24,1 \pm 1,6$ дня — $32,7 \pm 1,4$ дня при ОВГА в зависимости от тяжести, и $27,4 \pm 1,65$ — $35,1 \pm 2,5$ дня при ОВГВ.

Лечение больных с применением ТРЕКРЕЗАНА эффективнее способствовало регрессии клинических

симптомов по сравнению с группой пациентов, получавших только традиционное лечение. Достигнутые результаты свидетельствуют о целесообразности назначения ТРЕКРЕЗАНА в комплексном лечении больных ОВГА и ОВГВ.

Анализ результатов активности ПОЛ показал, что после лечения с применением ТРЕКРЕЗАНА у больных с ОВГА и ОВГВ средней тяжести, существенно снизилось содержание МДА, как после лечения, так и в период ранней реконвалесценции (рис. 38). При тяжелом течении существенное изменение содержания МДА наблюдалось лишь у пациентов с ОВГА после второго контрольного обследования, а в период ранней реконвалесценции не выявлено зависимости этого показателя от способа лечения.

У больных, принимавших ТРЕКРЕЗАН, после двух недель лечения содержание ДК было более низким по сравнению с пациентами, получавшими традиционное лечение, за исключением больных с тяжелым течением ОВГВ. Перед выпиской из стационара у реконвалесцентов концентрация ДК в крови осталась повышенной, кроме больных ОВГА со среднетяжелым течением, получавших ТРЕКРЕЗАН. Назначение препарата положительно влияло на нормализацию показателей АОС. Если при среднетяжелом течении ОВГА и ОВГВ содержание SS-групп нормализовалось независимо от способа лечения, то при тяжелом приеме ТРЕКРЕЗАНА способствовал существенному снижению этого показателя (рис. 55).

Есть основания полагать, что лечебный эффект ТРЕКРЕЗАНА связан с его способностью угнетать про-

цессы свободнорадикального окисления и активизировать антиоксидантную систему защиты.

Лечение больных язвенной болезнью.

Больным язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки помимо традиционной терапии, включающей лечебное питание, введение блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, антацидов, репарантов, витаминов, антихеликобактерных препаратов, дополнительно вводили ТРЕКРЕЗАН по 0,2 г 3 раза в день за 30—40 мин. до еды в течение 18—21 дней (Тернопольская медицинская Академия, Украина).

Пациентам назначали лечебное питание (например, стол № 1), ранитидин по 150 мг 2 раза в день, альмагель по 2 дозировочных ложки 4 раза в день, гастролфарм по 1 таблетке 3 раза в день, поливитамины по 1 драже 2 раза в день, де-нол по 1 таблетке 4 раза в день и, одновременно, ТРЕКРЕЗАН в таблетках по 0,2 г 3 раза в день за 30-40 мин до еды на протяжении 19—21 дней. Предложенным способом лечились 84 больных язвенной болезнью (26 — желудка, 58 — двенадцатиперстной кишки) в возрасте от 22 до 59 лет. Длительность заболевания составляла от 1,5 до 12 лет. В группе было 17 женщин и 67 мужчин.

Контрольную группу составили 30 больных язвенной болезнью, сопоставимых по полу, возрасту, а также длительности и характеру течения заболевания. Они получали такое же противоязвенное лечение, но без ТРЕКРЕЗАНА.

Анализ результатов лечения показал, что улучшение общего состояния больных, получавших ТРЕКРЕЗАН, наступало в среднем в течение первых 4—6 дней пребывания в стационаре, тогда как у пациентов, получавших традиционное поротивоязвенное лечение такое улучшение отмечалось на 6—8 день. Болевой синдром был купирован у больных, принимавших ТРЕКРЕЗАН, в среднем, через $6,3 \pm 0,6$ дня, а у лечившихся обычным способом — через $7,1 \pm 0,9$ и $9,4 \pm 0,5$ дней ($P < 0,05$), диспептические явления соответственно через $7,1 \pm 0,9$ и $9,4 \pm 0,5$ дней ($P < 0,05$). Средний срок рубцевания язвы у леченных ТРЕКРЕЗАНОМ составлял $20,3 \pm 1,1$ дня, без ТРЕКРЕЗАНА — $24,9 \pm 1,3$ дня ($P < 0,01$).

Динамика показателей иммунного статуса и перекисного окисления липидов обследованных представлена в таблице 33.

Таблица 33. Показатели иммунного статуса и перекисного окисления липидов у здоровых людей и больных язвенной болезнью при лечении ТРЕКРЕЗАНОМ и применении традиционной терапии (в числителе — до лечения, в знаменателе — после лечения).

Показатель	Контроль (здоровые люди)	Способ лечения больных:	
		Общепринятое	Общепринятое + ТРЕКРЕЗАН
Т-лимфоциты, %	Общепринятое + ТРЕКРЕЗАН	42,83±0,75* 45,40±0,49*	43,50±1,12* 49,79±0,87
РБТЛ с ФГА, %	64,20±1,40	57,21±1,34* 58,36±1,45*	58,08±1,28* 64,10±1,16
В-лимфоциты, %	18,30±0,91	23,08±1,19* 22,90±1,23*	22,94±0,46* 18,10±1,04
IgM, г/л	1,26±0,06	2,11±0,16* 1,69±0,10*	2,12±0,09* 1,28±0,09
IgG, г/л	10,94±0,24	17,48±0,80* 15,92±0,98*	17,30±1,64* 11,84±1,18
IgA, г/л	2,18±0,05	1,24±0,10* 1,65±0,11*	1,26±0,20* 2,20±0,18
Лизоцим, мг/л	7,57±0,24	4,08±0,29* 5,21±0,36*	4,25±0,53* 7,12±0,94
МДА, мкмоль/л	2,25±0,05	3,10±0,07* 2,97±0,04*	3,16±0,05* 2,34±0,05
ДК, мкмоль/л	16,05±0,05	18,44±0,06* 17,90±0,12*	18,60±0,05* 16,28±0,24
ГВ мМоль/л	1,39±0,13	1,06±0,10* 1,16±0,09*	1,04±0,09* 1,30±0,12
Вит.Е, мМоль/л	21,07±0,56	16,30±0,80* 18,24±0,29*	16,44±0,54* 19,90±0,48
Вит.А, мМоль/л	2,82±0,27	2,28±0,14* 2,36±0,16*	2,14±0,10* 2,70±0,18

Обозначения:

РБТЛ с ФГА — реакция бласттрансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином;

IgM — иммуноглобулин М;

IgG — иммуноглобулин G;

IgA — иммуноглобулин А;

МДА — малоновый диальдегид;

ДК — диеновые конъюгаты;

ГВ — глутатион восстановленный;

Вит. Е — витамин Е;

Вит. А — витамин А.

Таким образом, применение ТРЕКРЕЗАНА в комплексном лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки приводит к ускорению рубцевания язвы, улучшению состояния больных и сокращению сроков их лечения.

Заключение

Формируя адапционно-дистрессорную теорию, Селье был прав, что это универсальный механизм развития болезней. Все в стрессе, как в универсальном механизме болезней, происходит через соединительную ткань и ее производные. Соединительная ткань в живом организме определяет главную адаптационную характеристику реактивности организма — скорость и темп мобилизации материальных ресурсов для адаптации. Система соединительной ткани организма является центральным и главным местом действия, своеобразной «мишенью» нейроэндокринных и других регуля-

торных воздействий, направленных на регуляцию гомеостаза. Реализация адапционного синдрома при стрессе невозможна без генерализованного включения соединительной ткани.

Одной из важнейших функций соединительной ткани является фагоцитоз, который осуществляется макрофагами и микрофагами (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы). Характер иммунных реакций во многом определяется функцией лимфоцитов. Таким образом, иммунные реакции следует считать одной из главных функций соединительной ткани.

ТРЕКРЕЗАН угнетает колониобразующую активность полипотентных стволовых кроветворных клеток, увеличивает количество ядродержащих клеток и стимулирует пролиферацию мононуклеарных клеток, т.е. препарат действует на разных этапах образования лимфоцитов из стволовой кроветворной клетки. Он стимулирует дифференцировку и функциональную активность более зрелых лимфоцитов и снижает наработку лимфоидных клеток *de novo*.

Выгодной особенностью ТРЕКРЕЗАНА является его усиливающее влияние на функции существующих лимфоцитов, а не стимуляцию появления новых, функционально незрелых лимфоидных клеток. Иммуностимулирующее влияние ТРЕКРЕЗАНА заключается в усилении гуморального иммунного ответа — прямое стимулирующее влияние на пролиферацию В-лимфоцитов и усиление продукции лимфокинов монокинов.

Возникновение и развитие многих патологических состояний организма человека и животных сопро-

вождается активацией свободнорадикальных процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран и липопротеидов, денатурацией белков и нуклеиновых кислот, снижением уровня функциональной активности иммунокомпетентных клеток. С другой стороны, действие ряда неблагоприятных факторов окружающей среды: ультрафиолетовой и ионизирующей радиации, промышленной пыли, техногенных токсических продуктов различных производств, микроволновых излучений, электромагнитных полей и др., на организм также сопровождается активацией свободнорадикальных реакций (СРР).

ТРЕКРЕЗАН обладает уникальным набором фармакологических свойств. Неординарная широта терапевтического спектра препарата по-видимому связана с универсальностью и многогранностью воздействия на различные звенья процессов свободнорадикального окисления и состояние системы антиоксидантной защиты организма. Активация ПОЛ является универсальным механизмом повреждения биологических мембран, независимо от характера пускового механизма (воспаление, эндотоксикоз, интоксикация ядами и др.). Стабилизация мембран клеток кроветворных органов, иммунной, эндокринной, нервной др. систем, обуславливает положительный клинический эффект ТРЕКРЕЗАНА при многих патологических состояниях различной этиологии и патологии.

Клетки крови одними из первых реагируют на неблагоприятные условия, в которых может оказаться организм под воздействием внешних и внутренних

факторов, изменения интегральной целостности и функциональной активности, в частности, мембран эритроцитов при стрессах, иммунных конфликтах, сердечно-сосудистых заболеваниях, хирургических вмешательствах. Альтерирующее действие на клеточные элементы крови оказывает и внедрение в организм бактериальной микрофлоры и продуктов ее распада. Нарушение структурно-функциональных свойств элементов крови вызывает активацию гемокоагуляции, расстройство процессов микроциркуляции и, как следствие этого, гемодинамические изменения.

Особенность антиоксидантного действия ТРЕКРЕЗАНА состоит в его универсальности, высокой воспроизводимости, большой терапевтической широте:

- регистрируется на всех известных моделях, как в живом организме, так и *in vitro*;
- эффект отмечен в низких и высоких концентрациях препарата;
- многократное увеличение рабочей фазы или действующей концентрации не трансформирует антиоксидантное действие в прооксидантное;
- препарат по эффективности превосходит все известные классические антиоксиданты.

Результаты исследований позволяют предположить, что ТРЕКРЕЗАН способен перехватывать свободные радикалы, очевидно, за счет наличия в его структуре — трис (2-оксиэтил) амминовой группы, что предупреждает истощение эндогенных антиоксидантов. Предотвращением исхода супероксиддисмутазы, которая вступает в конкурентные взаимоотношения с ТРЕК-

РЕЗАНОМ за супероксиданионрадикалы, можно объяснить достоверное увеличение ее активности в печени животных с экспериментальным гепатитом, леченных ТРЕКРЕЗАНОМ. Уменьшение в гепатоцитах под воздействием ТРЕКРЕЗАНА количества активных радикалов, которые способны вызывать деградацию молекул ферментов, привело к повышению активности каталазы. Эта ситуация способствует усиленному образованию АТФ, необходимой для синтеза ферментов антиоксидантной системы.

Установлено, что ТРЕКРЕЗАН стимулирует репаративные процессы, изменяя митотический индекс гепатоцитов, и влияет на органеллы. Под действием препарата происходит уменьшение скорости переноса кислорода в митохондриях, уменьшение цитохромоксидазной активности и увеличение количества цитохромов. Эффект действия ТРЕКРЕЗАНА реализуется как в цитозоле, так и в матриксе.

Таким образом, можно заключить, что ТРЕКРЕЗАН активно влияет на процессы биологического окисления, оказывает четкий антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффект. Низкая скорость гидролиза и молекулярная масса препарата позволяют считать, что его молекула проникает внутрь клетки и может действовать как в виде отдельных фрагментов, так и в целом. ТРЕКРЕЗАН уравнивает взаимодействие холинэргических и дофаминэргических систем и регулирует функцию экстрапирамидной системы.

Выводы:

- Иммуностимулирующее влияние ТРЕКРЕЗАНА заключается в усилении гуморального иммунного ответа — прямое стимулирующее влияние на пролиферацию В-лимфоцитов и усиление продукции лимфокинов и монокинов.
- ТРЕКРЕЗАН предупреждает активацию гипоталамо-адреналовой системы при стрессе, что проявляется в утеротрофной, минералопортикостной и глюкокортикоидной активности, дифференцировке пола животных и их более раннем половом созревании.
- Установлено противогипоксическое действие ТРЕКРЕЗАНА.
- ТРЕКРЕЗАН обладает эффективным актопротекторным действием.
- ТРЕКРЕЗАН влияет на формирование и сохранение интраграммы памяти.
- Прием ТРЕКРЕЗАНА позволяет полностью нивелировать эффект воздействия на организм электромагнитного поля СВЧ диапазона.
- Применение ТРЕКРЕЗАНА ускоряет начало и интенсивность процесса регенерации клеточных структур в период реадaptации.
- ТРЕКРЕЗАН оказывает активное противовоспалительное действие и вызывает интенсификацию пролиферации клеточных элементов, стимулируя накопления ДНК и РНК.
- Применение ТРЕКРЕЗАНА для профилактики и лечения экспериментальной гемолитической

анемии способствует стабилизации мембран эритроцитов, нормализует процессы эритропоэза.

- ТРЕКРЕЗАН существенно снижает интенсивность процессов перекисного окисления липидов, ингибирование цитохромов.
- Под действием ТРЕКРЕЗАНА происходит уменьшение скорости переноса кислорода в митохондриях гепатоцитов.
- В секс-конфликтной ситуации ТРЕКРЕЗАН защищает репродуктивный аппарат и генетический наследственный фонд (физиологические параметры потомства и нервную систему).
- ТРЕКРЕЗАН не влияет на АТФ-ную активность и мембранный потенциал, на активность фосфолипаза А2 и на проводимость бислоевой липидной мембраны.
- ТРЕКРЕЗАН увеличивает активность ацетилхолинэстеразы.

Клинические испытания выявили следующие аспекты действия ТРЕКРЕЗАНА:

- восстанавливает иммунитет у ликвидаторов ЧАЭС, страдающих вторичным иммунодефицитом;
- улучшает функциональную активность гипоталамуса и яичников при лечении обострений хронического аднексита и корректирует нарушения в системах Т и В-иммунитета и неспецифической резистентности организма;
- оказывает антистрессовое воздействие;
- повышает общий физический тонус, умственную

работоспособностью и уменьшает вегетативные нарушения;

- отмечена коррекция психопатических и соматических нарушений в абстиненции;
- снижает в крови больных хронической сердечной недостаточностью продукты ПОЛ и повышает активность СОД;
- нормализует показатели гемограммы при лечении железодефицитной анемии беременных и оптимизирует ПОЛ антиоксидантной системы и иммунного статуса;
- при применении в сочетании с симптоматическими и специальными средствами в терапии туберкулеза способствует восстановлению адапционных механизмов организма;
- эффективен в качестве иммуномодулятора при лечении хронической хламидийной инфекции, улучшает половую функцию;
- нормализует показатели антиоксидантной системы у больных вирусным гепатитом, положительно влияет на динамику активности ферментов в сыворотке крови, уменьшает активность маркера цитолиза аланин — трансаминазы;
- в комплексном лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки приводит к ускорению рубцевания язвы и сокращению сроков лечения.

Список цитируемой литературы:

1. ТРЕКРЕЗАН. Регистр лекарственных трав России (дополнение). Изд. ИНФАРМХИМ, М., 1995, с.431.
2. Boysen-Jensen P. (1913) Ber.dtsch.bot.Ges., v.31, p.559—556; (1928), Planta, v.5, p.464—477.
3. Soding H., (1925), Jb.Wiss Bot., v.64, p.587—603; (1934), Jb.Wiss Bot., v.84, p.639
4. Went F.W., (1928), Rec.Trav.bot. Neerl., v.25, p.1—116; (1934), Proc.Kon.ned.Akad.Wet., v.37, p.445—455.
5. Kogl F., Haagen Smit A.J. (1931), Proc.kon.ned. Akad.Wet., v.34, p.1411—1416.
6. Р. П. Давыдова, В. Жукова. Новый иммуномодулятор и адаптоген — ТРЕКРЕЗАН в терапии герпетической инфекции. «Здравоохранение Казахстана», 1997, №9, 50—51.
7. Ширинский В. С., Колесникова О. П., Кузнецова О. Г. и др. Иммуноактивные свойства ТРЕКРЕЗАНА. «Эксперим.клинич. фармакология», 1993, № 3, с. 42—45.
8. В. Л. Герасимов, Р. П. Давыдова. Применение нового адаптогена ТРЕКРЕЗАНА в практике Кустанайского областного противотуберкулезного диспансера. «Здравоохранение Казахстана», 1997, № 10
9. В.М. Дьяков, Г.Н. Клебанов, В.Б. Казимировская. БАД «ТРИАСТИН» — новый антиоксидант. MEDICINA ALTERA, июль, 1999, с. 20—25.
10. З.П. Софьина, М.Г. Воронков, В.М. Дьяков и др. Трис (2-оксиэтил) аммониевые соли некоторых синтетических фитогормонов и их противоопухолевая активность. Медицина, Москва, 1978.

11. Дьяков В. М., Ковальчук С. Ф., Скачков А. Н. и др. Новый иммуностимулятор ТРЕКРЕЗАН и БАД «ФЕРРОЗАН» в комплексной терапии анемии беременных. *MEDICINA ALTERA*, М., январь, 2000, с. 29—31.
12. С. Ф. Ковальчук, В. М. Дьяков, В. Б. Казимировская и др. Влияние ТРЕКРЕЗАНа на перекисное окисление липидов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Бюл.экспер. биол. и мед.*, 1998, №8, том 126.
13. И. Г. Кузнецов, М. М. Расулов, М.Г. Воронков. Анализ действия металлтранов на нейроны гипопоталамуса у крыс. *Изв. АН., серия биолог.*, 1990, №4.
14. М. М. Расулов, И. Г. Кузнецов, А.А. Белоусов и др. Трис (2-оксиэтил) аммоний орто крезоксиацетат — стимулятор активности регенерирующих гепатитов. *Бюл.экспер. биол. и мед.*, 1992, №11, с. 480—483.
15. М. Г. Воронков, А. П. Дыбан, В. М. Дьяков и др. Применение ТРЕКРЕЗАНа для повышения репродуктивной способности млекопитающих и жизнеспособности их потомства. *ДАН*, 1999, том 364, №5, с. 703—707.
16. В. М. Дьяков, А. А. Марченко, С. В. Логинов и др. Иммунокорректор ТРЕКРЕЗАН для иммунореабилитации ликвидаторов Чернобыльской аварии. *MEDICINA ALTERA*, М., октябрь, 2000, с. 23—26.
17. Р. П. Давыдова, С. С. Скрибенко. Эффективность применения адаптогена и иммуномодулятора ТРЕКРЕЗАНА в терапии вирусных гепатитов. «Здравохранение Казахстана», 1997, № 10, 58.
18. М. М. Расулов, И.Г. Кузнецов, Л.А. Белоусов и др. Крезацин — стимулятор активности регенерирующих клеток печени. *Серия биол.*, 1995, №2, с. 235—242.
19. Сыркин В.Г., Скачков А.Н., Уэльский А. Витал — безвредный высокоэффективный биостимулятор, кроветворный и противоопухолевый лекарственный препарат. *Межд. Конф. Физпром-96, Голицино*, 1996, с. 73.
20. Воронков М. Г., Дьяков В. М., и др. Способ получения трис (2-оксиэтил) аммоний ортокрезоксиацетата. А.С. 515742, Б.И., № 20, 1974, с. 65.
21. Voronkov M.G., D'yakov V.M. etc. Tris (2-hydroxyethyl) ammonium- orto-cresoxyacetate et son procede de preparation. Пат. Франции, 2235682, 1974, Б.И., №5, 1975, 92, Пат. Англии, 1452340, 1974, Пат. Швейцарии, 599918, 1974, Пат. ФРГ, 2432392, 1974, Пат. Японии, 916081, 1977, Пат. Канады, 1036618, 1973, Пат. Швеции, 7408836, 1978.
22. Дьяков В. М., Свиридова Т. М. и др. Кормовая добавка для бычков. А.С. 1655445, Б.И., 1991, № 22.
23. Дьяков В.М., Рейх Е. М. и др. Антидот для гидробинтонов. А. С., 1706496, Б.И., 1992, №3.
24. Дьяков В. М., Логинов С.В. и др. Способ получения лекарства (Трекрезана) с иммуотропным действием. Патент РФ, №2098088, Б.И., 1998, № 34.
25. Бойчук А. В., Ковальчук С. Ф., Дьяков В. М. и др. Спосіб профілактики ендометриту після кесарева розтину. Патент України, №22057, Б.И., укр., 1998, № 2.
26. Казимировская В. Б., Дьяков В. М. и др. Биологическая активная добавка к пище «БАЙКАЛИН». Патент РФ, №2156088, Б.И., 2000, №26.

27. Дьяков В. М., Казимировская В. Б., Скачков А. Н. и др. Биологическая активная добавка к пище «ФЕРРОЗАН». Патент РФ, №2156098, Б.И., 2000, № 30.
28. Пинигина Н.М. Мембраностабилизирующее действие трис (2-оксиэтил) аммониевых солей экзозамещенных ароксиксусных кислот и возможности их использования. Канд. Дисс., Иркутск, 1979.
29. Христиановский П. И. Физиологическая реакция и воспроизводительные способности быков казахской белоголовой породы при включении в рацион витаминов А, Е и крезацина.
30. Старова Г.Л., Франк-Каменецкая О.В. и др. Кристаллическая и молекулярная структура крезацина — трис-(2-оксиэтил)аммоний 2-метилфеноскиацетата. ДАН, Кристаллография, 1981, т. 260, с. 888.
31. Емельянов И. С., Воронков М. Г., Корчагин С. В., Семенова Н. В. Исследование коллоидных свойств — алканоламмониевых солей ароксиксусной кислоты в водных растворах. Коллоидж., 1983, № 4, с. 766.
32. Ибрагимов В. А. Токсикологическая оценка крезацина. Автореф.канддисс., Лен.вет.ин-т, 1987.
33. Воронков М. Г., Дьяков В. М., Семенова Н. В., Оргильянова Л. В. Кремнеорганические производные 3-индолил-уксусной кислоты, обладающие рострегулирующей активностью. А.С.644284, 1978.
34. Воронков М. Г., Каплан Э. Я., Дьяков В. М., Буров Ю. В. Лекарственное средство, обладающее адаптогенным действием. Пат.РФ 2063749, Б.И., 1996, №20.
35. Voronkov M.G., Dyakov V.M., Semenova N.V. et cet. Preparation medicinal pour le traitement de tumeurs malignes. Пат.Франции 2235681, 1977.
36. Voronkov M. G., Dyakov V.M., Semenova N.V. et cet. Tris(2-hydroxyethyl)ammonium-ortho-kresoxyazetat, Verfahren zudessen Herstellung und Arzneimittel auf dessen Basis. Пат.ФРГ 2432392, 1978.
37. Воронков М. Г., Дьяков В. М., Семенова Н. В., Оргильянова Л. В. Силатранилалкиловые эфиры экзозамещенных ароксиксусных кислот, обладающие рострегулирующей активностью. А.С.704071, 1979.
38. Voronkov M. G., Dyakov V. M., Semenova N. V. et cet. Akzneipraparat zuk Behandlung von bosartigen Neubildungen. Пат. ФРГ. 2432393, 1979.
39. Voronkov M.G., Dyakov V.M., Platonova N.V. et cet. Preparation for raising the fertility of animals. Пат.США 4283419, 1981.
40. Voronkov M. G., Dyakov V. M., Platonova N. V., Simbirtsev N.L. et cet. Preparations for raising the fertility of animals. Пат.Австралии 519263, 1981.
41. Voronkov M. G., Dyakov V. M., Platonova N. V., Simbirtsev N. L., Dyban A. O., Kuznetzov I. G. Preparations for raising the fertility of animals. Пат.Канады, 1128419, 1982.
42. Voronkov M. G., Dyakov V. M., Platonova N. V., Simbirtsev N. L., Dyban A. O., Kuznetzov I. G. Preparations for raising the fertility of animals. Пат.Японии, 1108766, 1982.
43. Воронков М. Г., Дьяков В. М., Платонова А. Т., Дыбан М. А., Симбирцев Н. Л., Кузнецов И. Г. Средство для

повышения репродуктивной активности животных и жизнеспособности приплода. А.С.704618; Б.И., 1979, № 47, с. 32, Б.И. в СССР и за руб., в.13, № 5, 1980, с. 6.

Рис. 1 (стр 8)

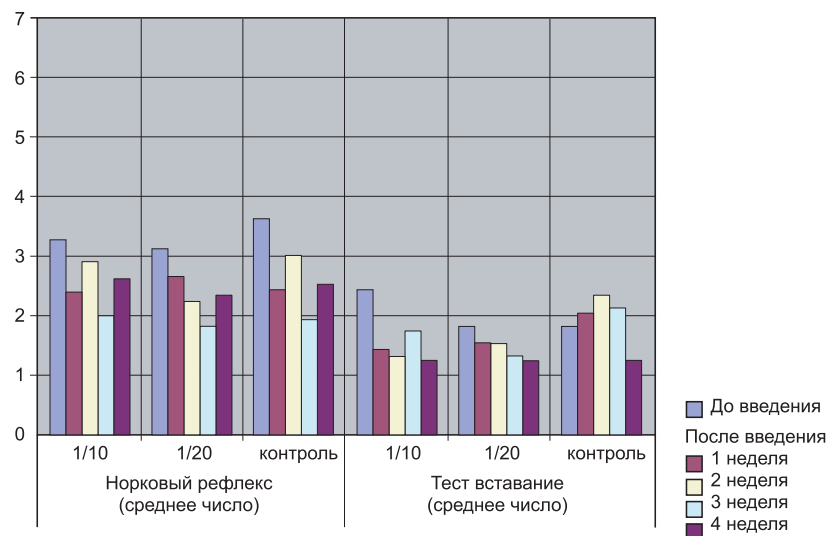


Рис. 2 (стр 9)

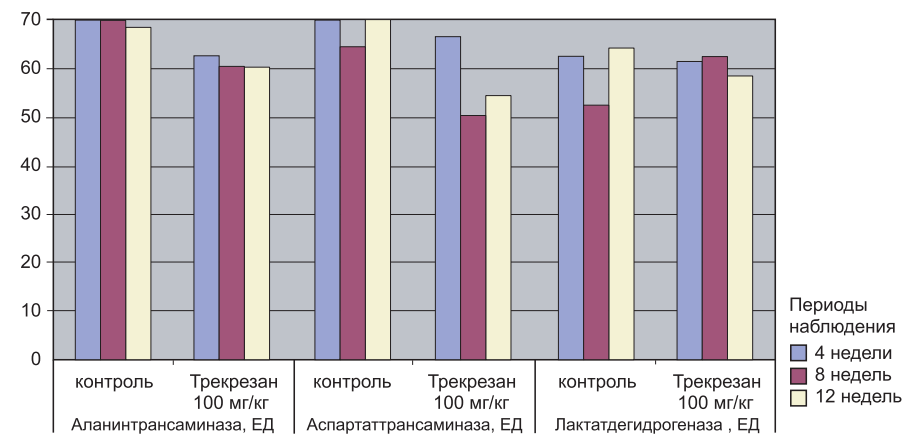


Рис. 3 (стр 10)

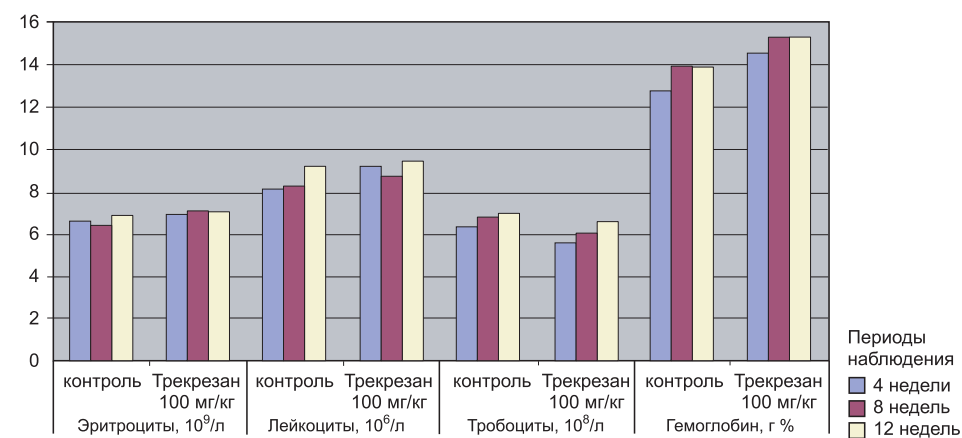
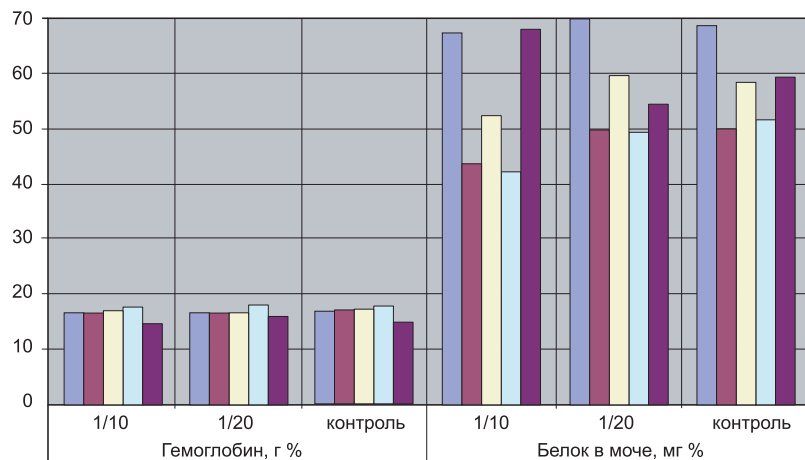


Рис. 4 (стр 14)

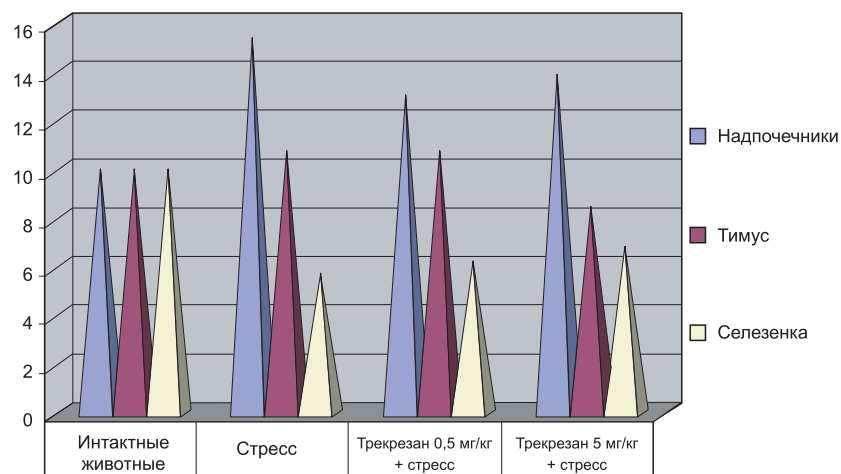


Рис. 5 (стр 27)

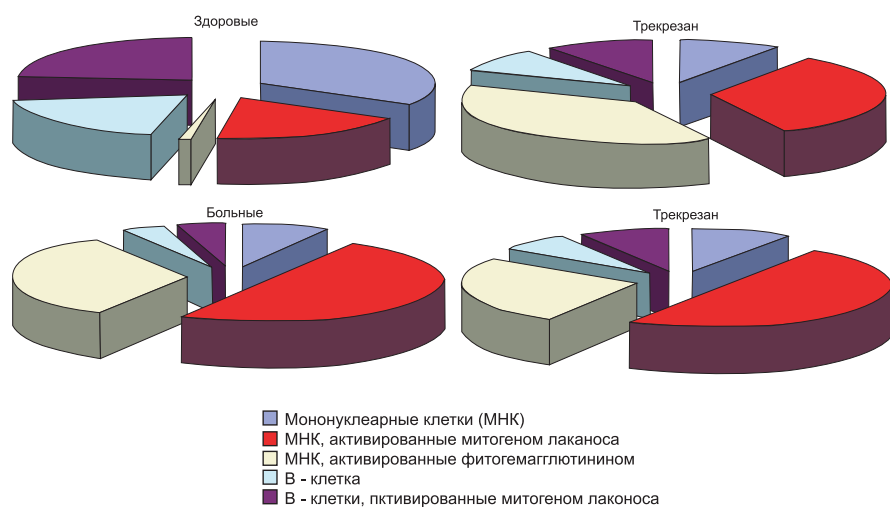


Рис. 6 (стр 30)

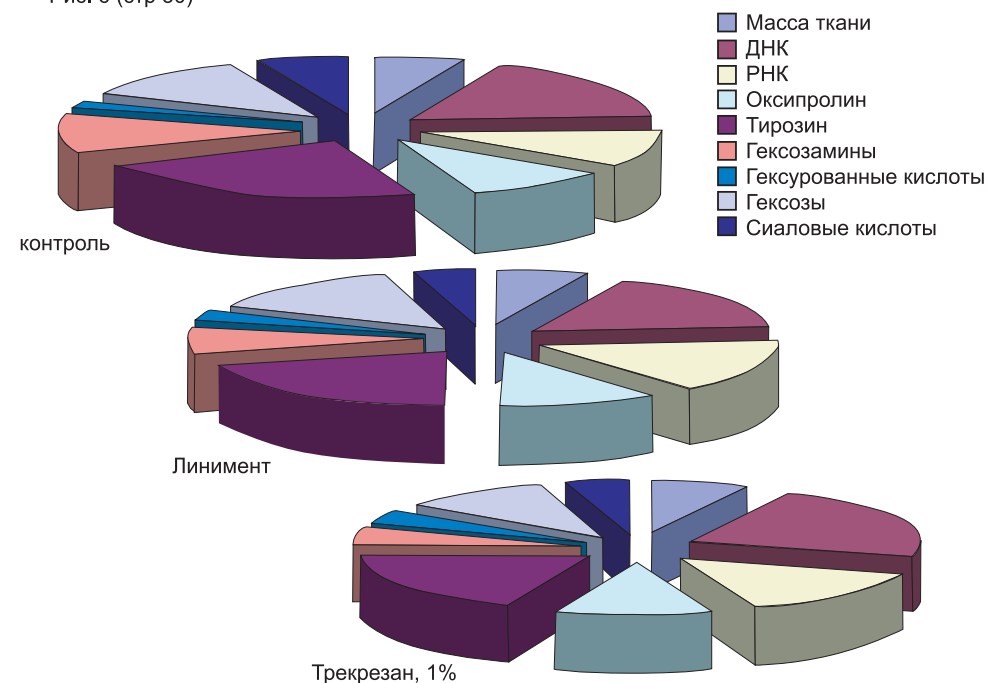


Рис. 7 (стр 31)

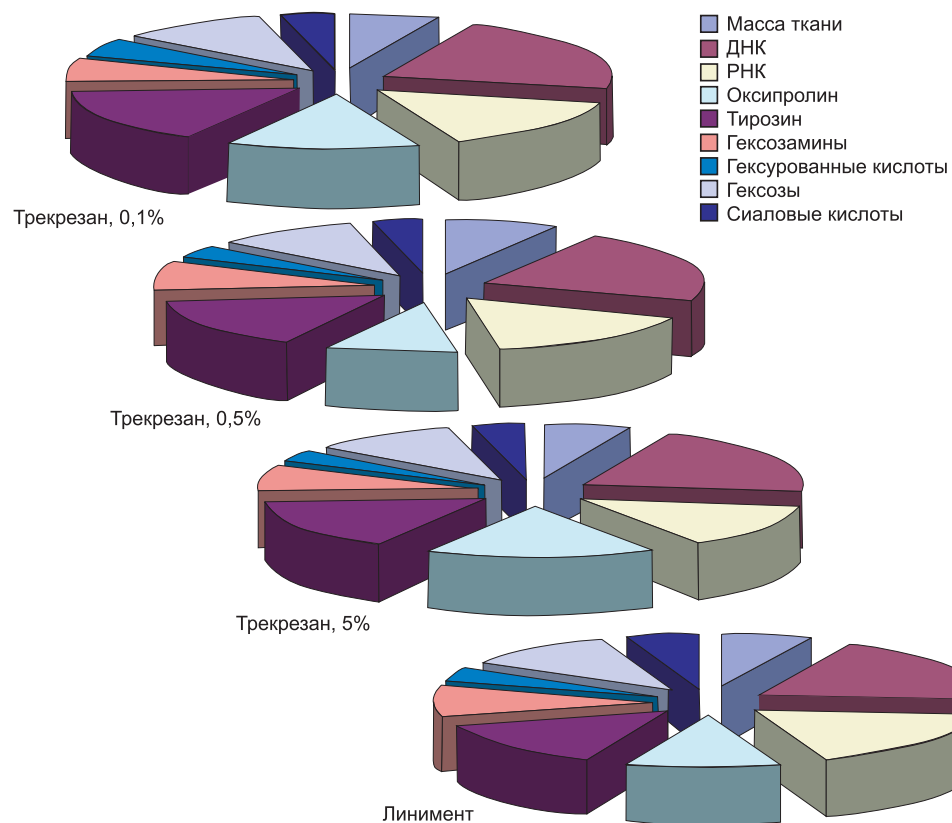


Рис. 8 (стр 34)

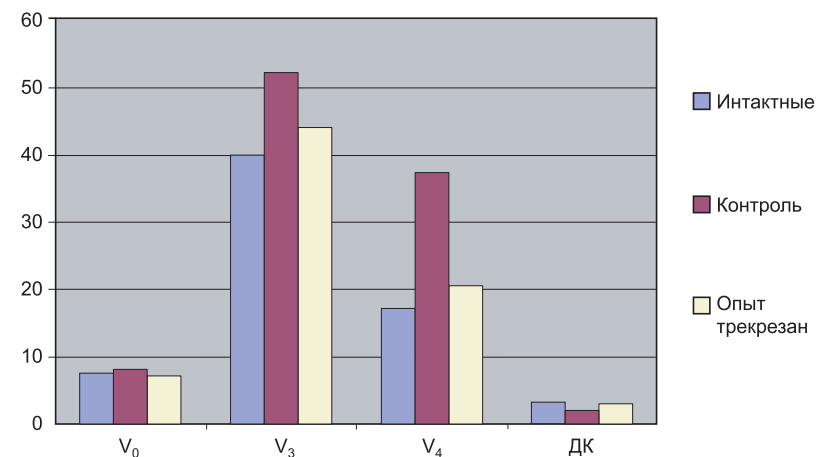


Рис. 9 (стр 34)

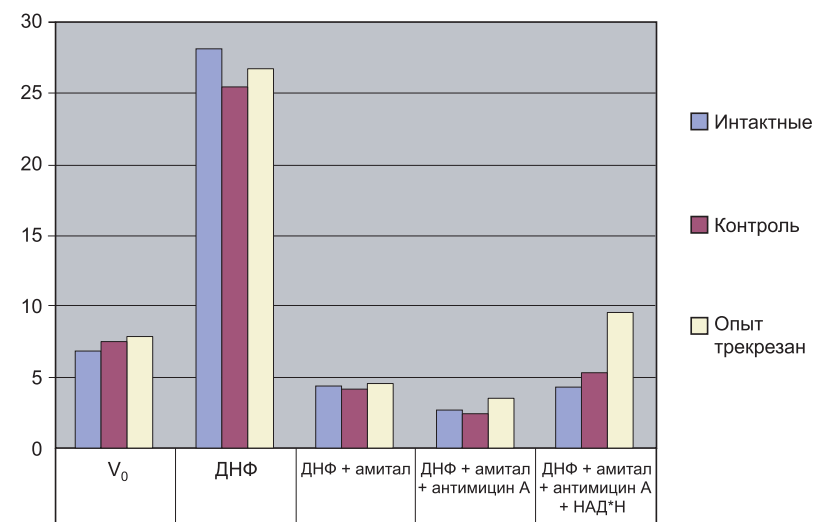


Рис. 10 (стр 38)

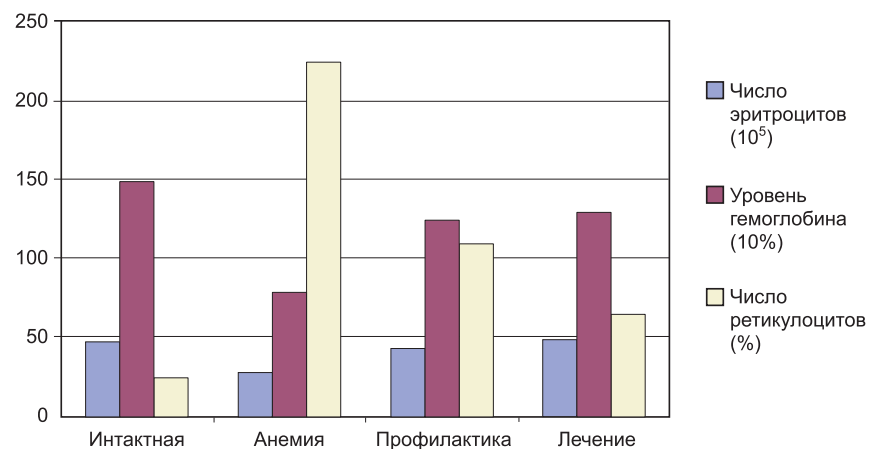


Рис. 13 (стр 39-40)

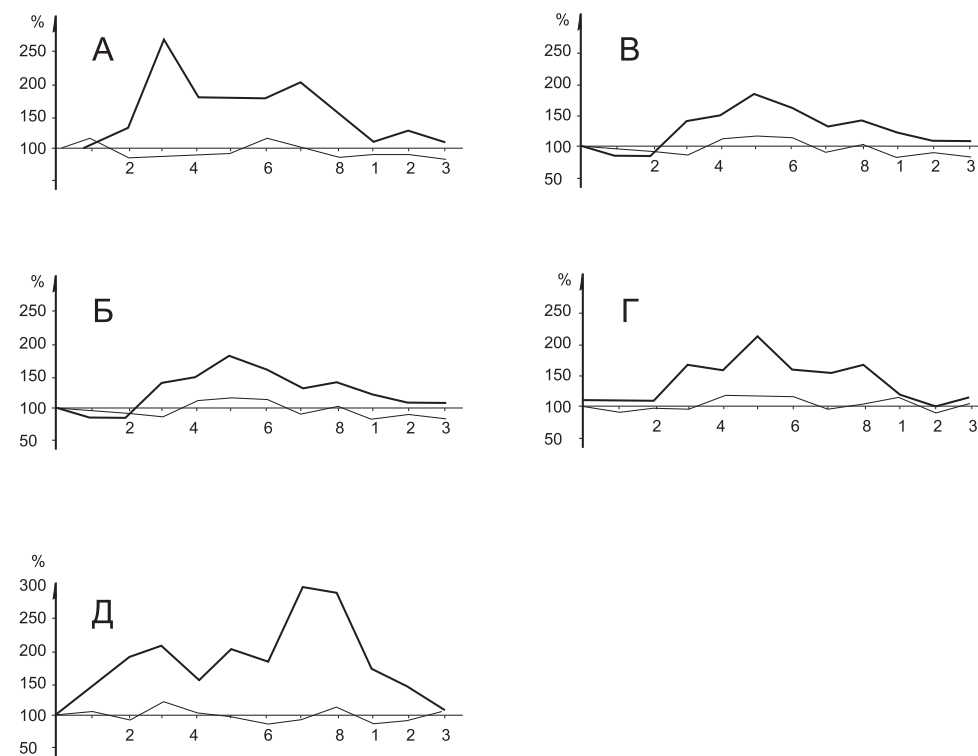


Рис. 11 (стр 38)

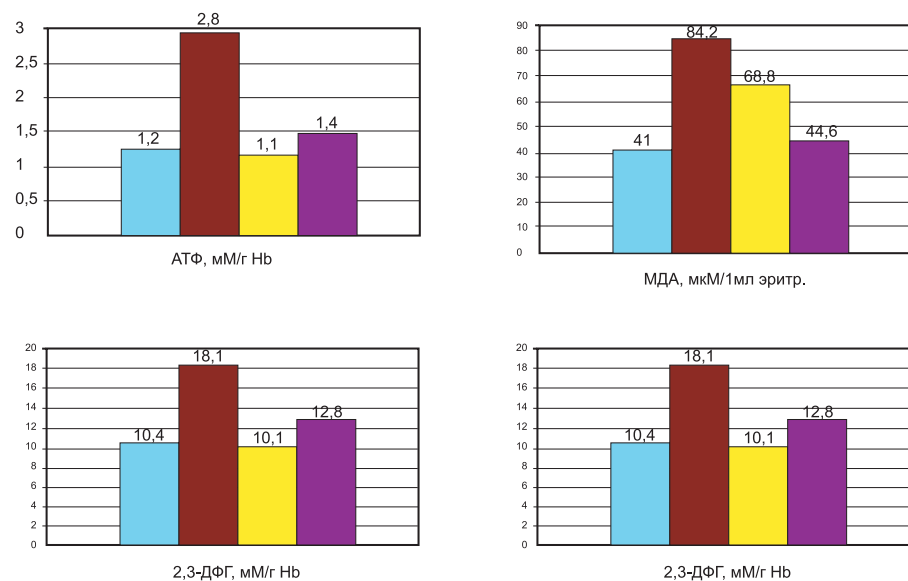


Рис. 14 (стр 41)

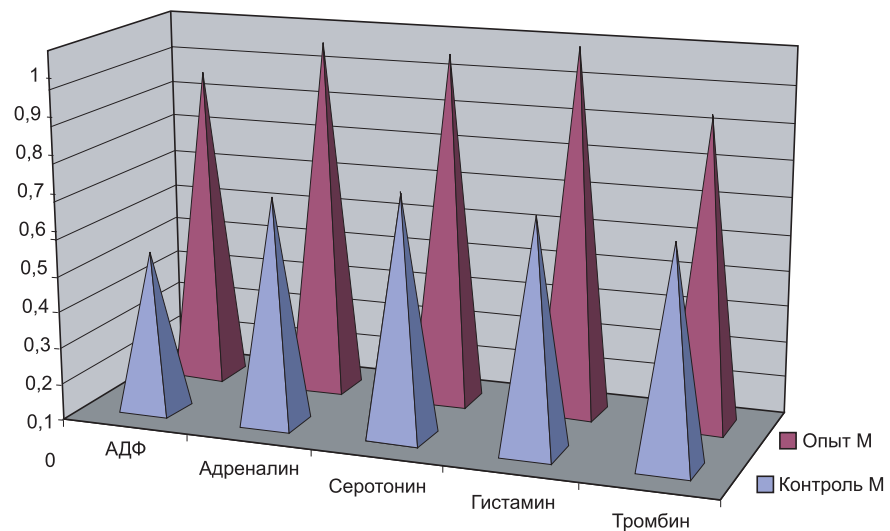


Рис. 15 (стр 43)

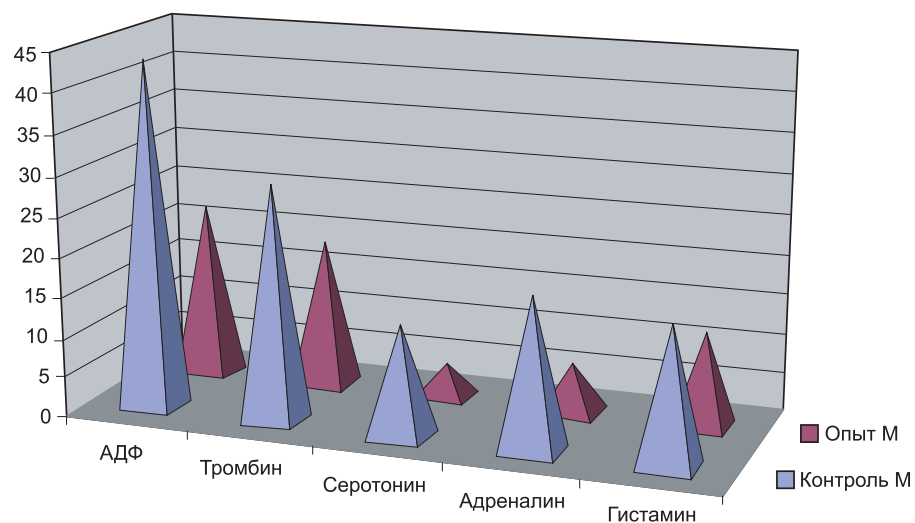


Рис. 16 (стр 43)

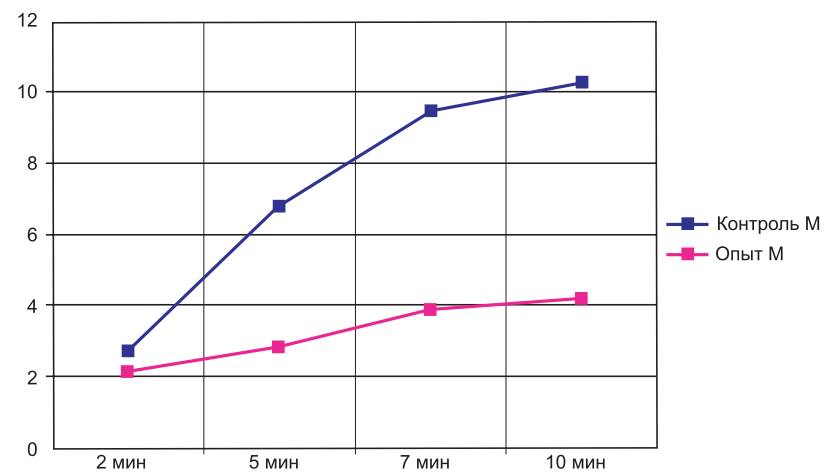


Рис. 16 (стр 44)

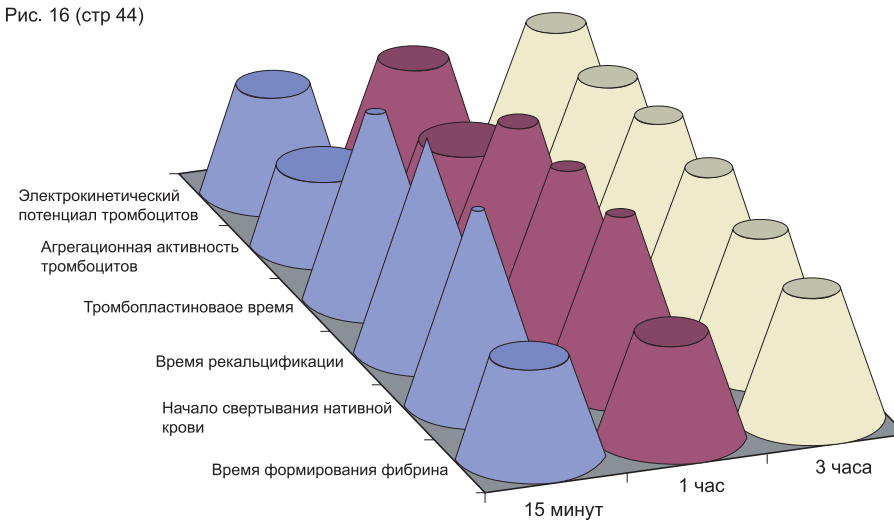


Рис. 18 (стр 47)

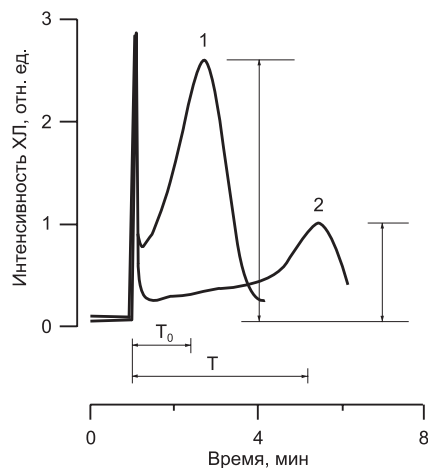


Рис. 19 (стр 47)

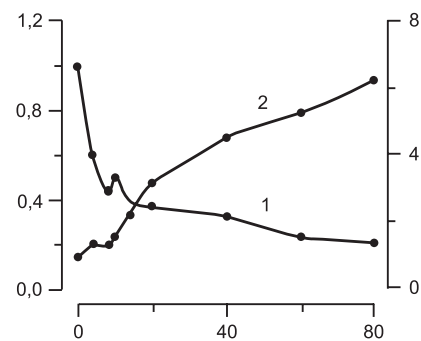


Рис. 22 (стр 51)

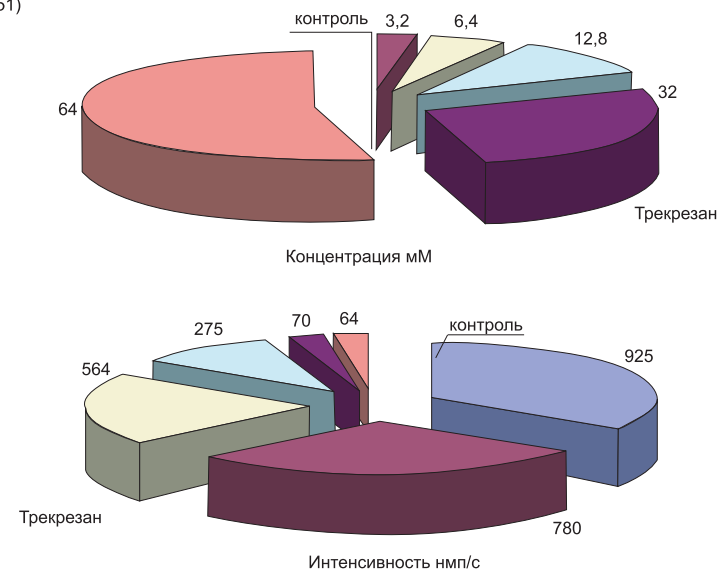


Рис. 23 (стр 52)

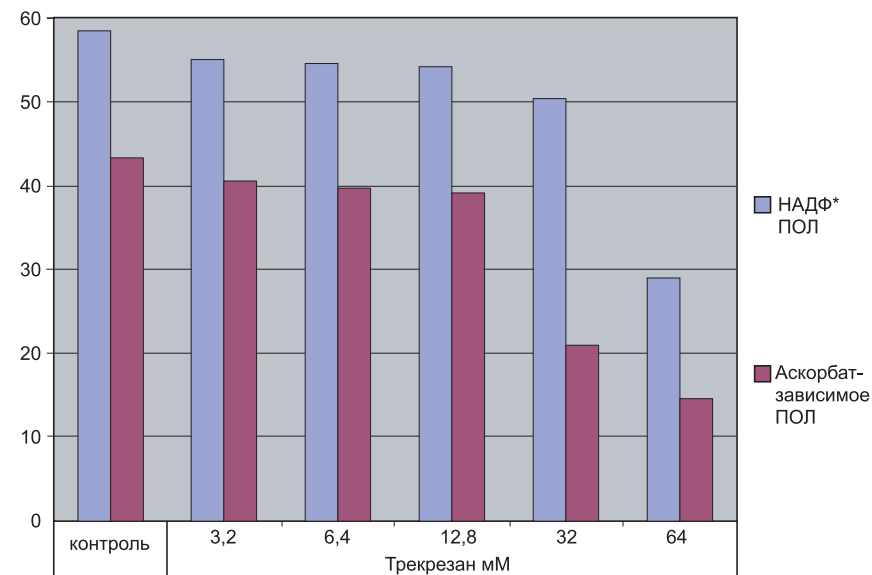


Рис. 20 (стр 50)

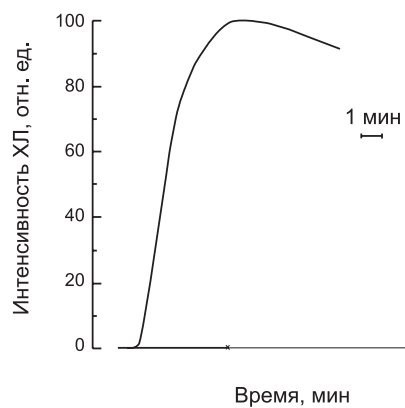


Рис. 21 (стр 50)

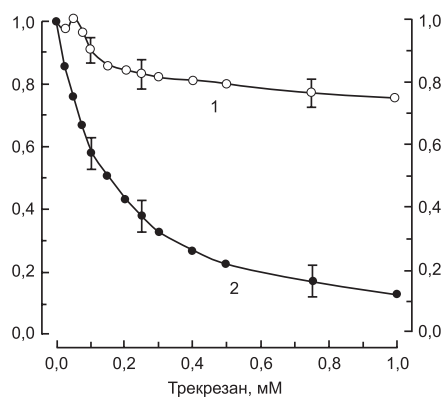


Рис. 30 (стр 59)

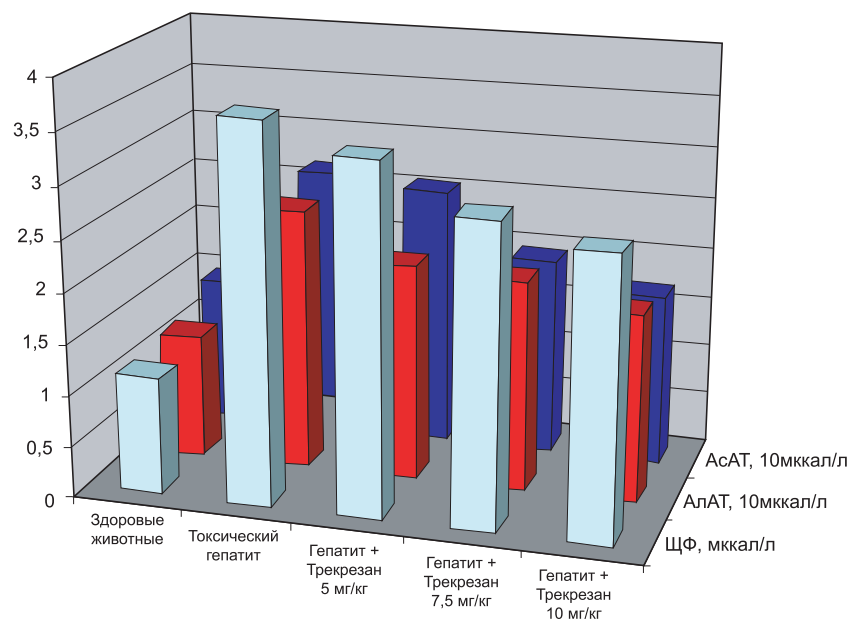


Рис. 32 (стр 60)

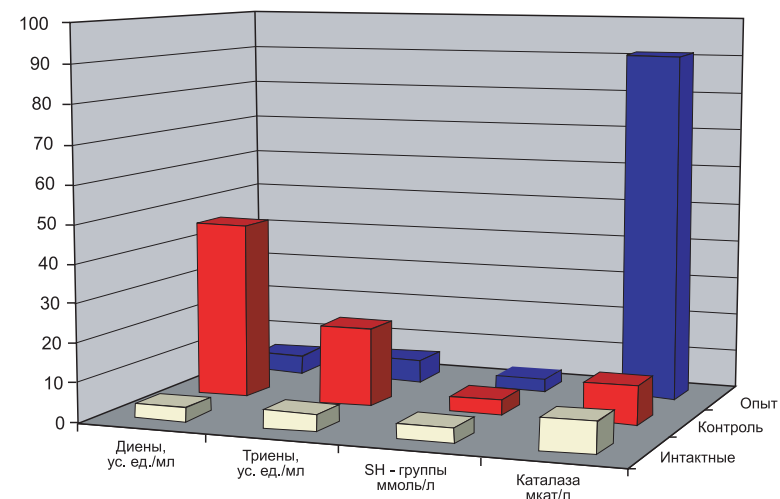


Рис. 31 (стр 59)

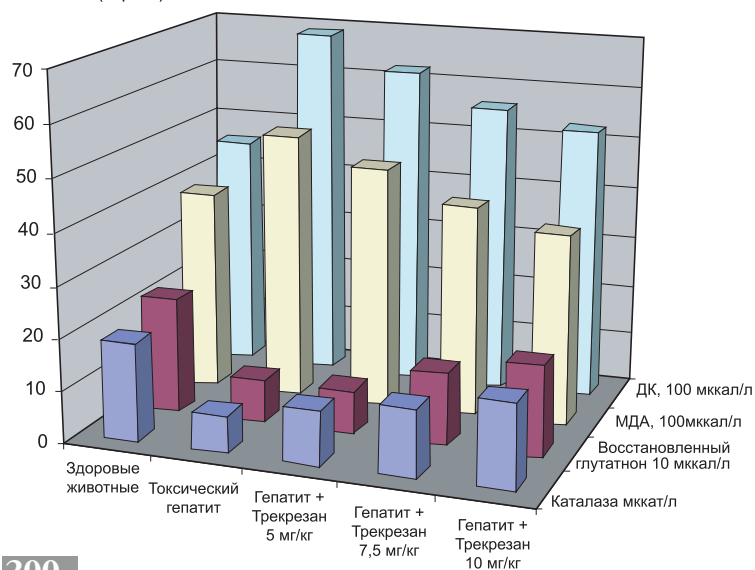


Рис. 33 (стр 61)

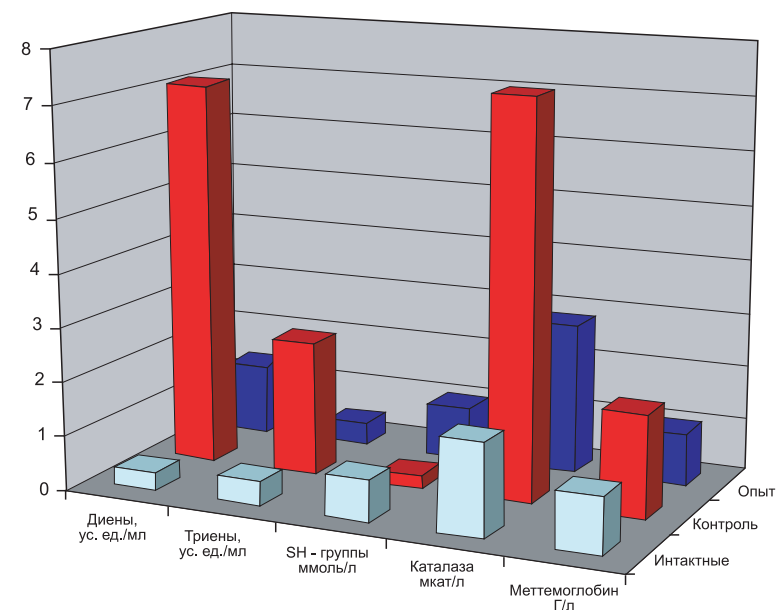


Рис. 34 (стр 62)

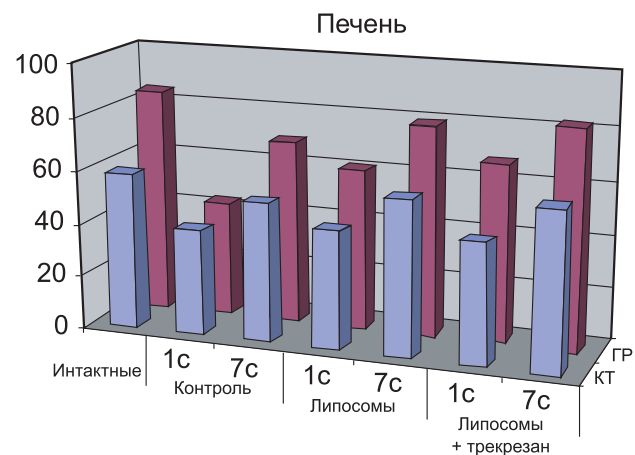
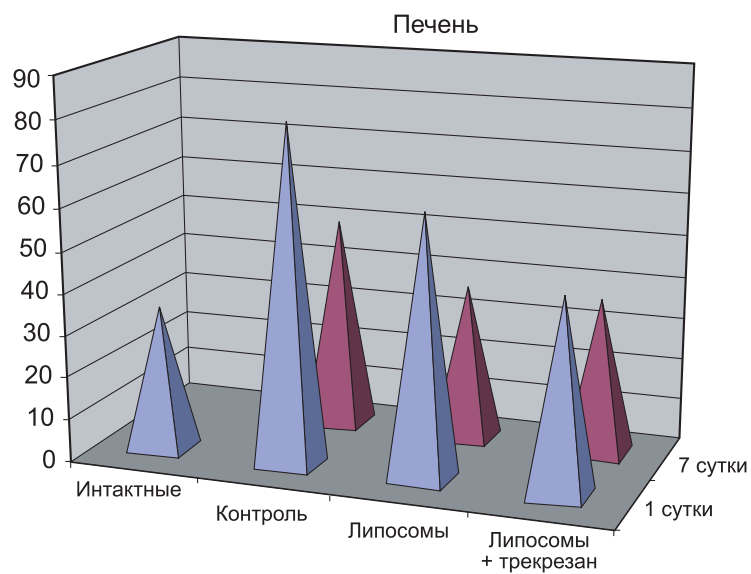
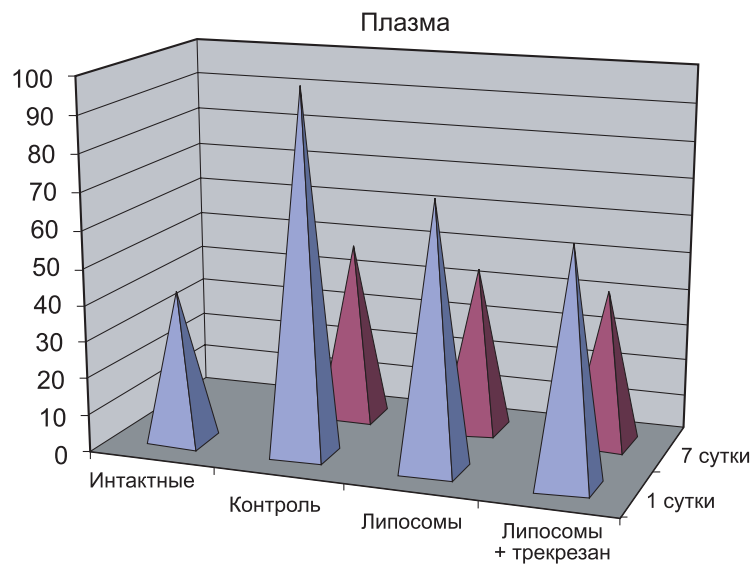


Рис. 35 (стр 63)

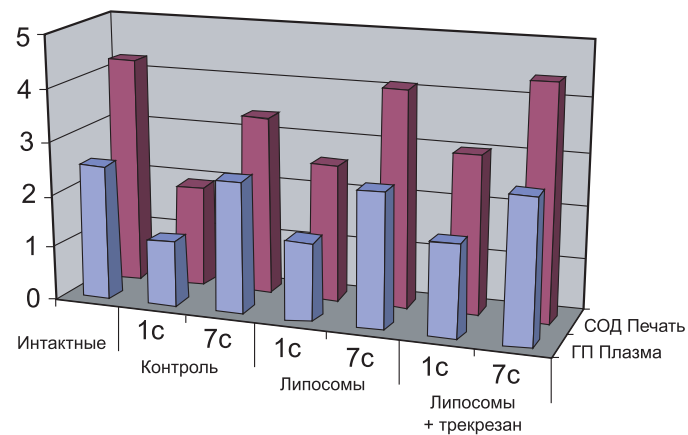
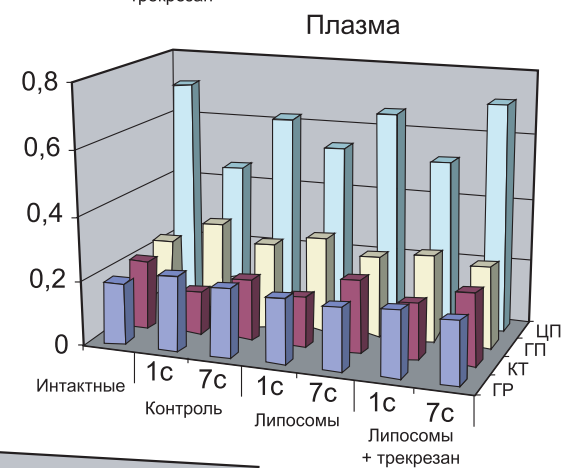


Рис. 36 (стр 64)

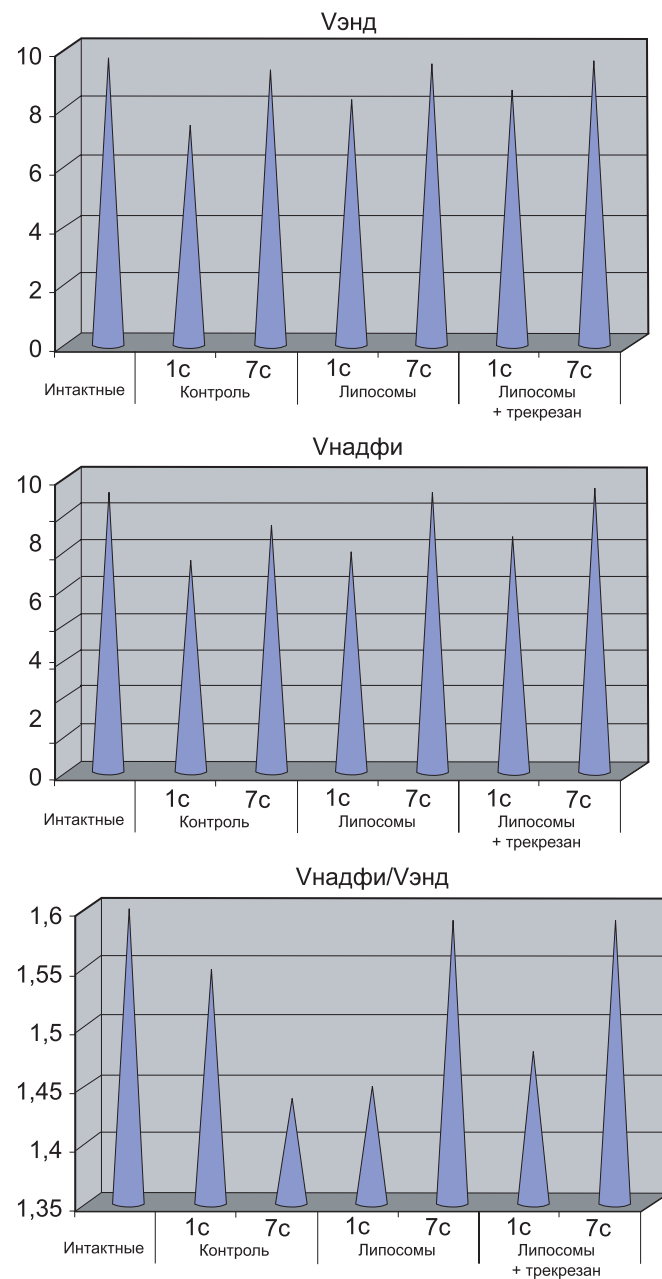


Рис. 37 (стр 65)

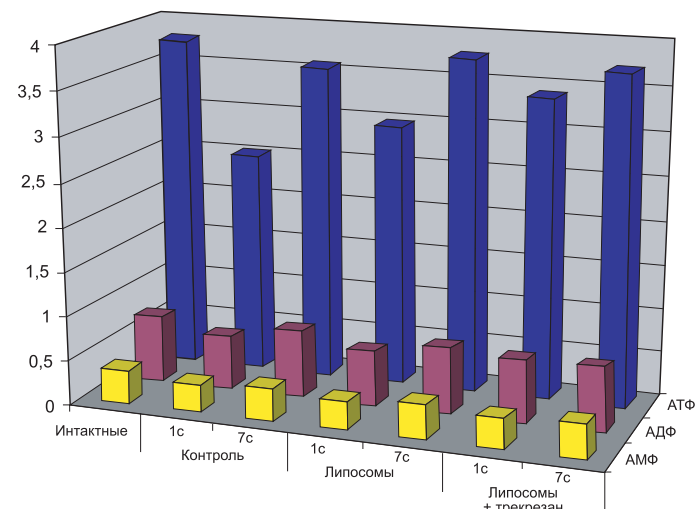


Рис. 38 (стр 68)

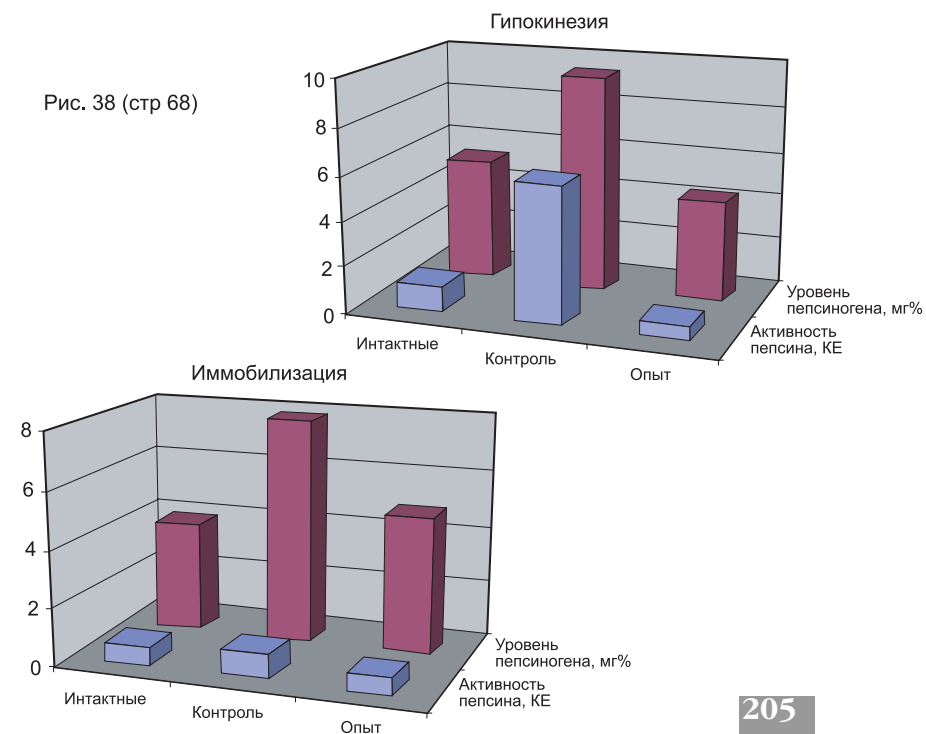


Рис. 39 (стр 69)

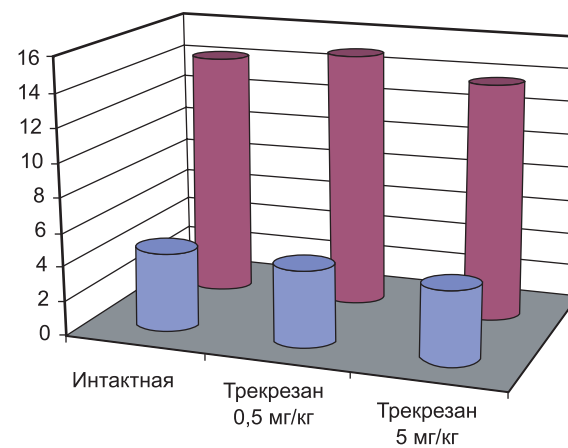
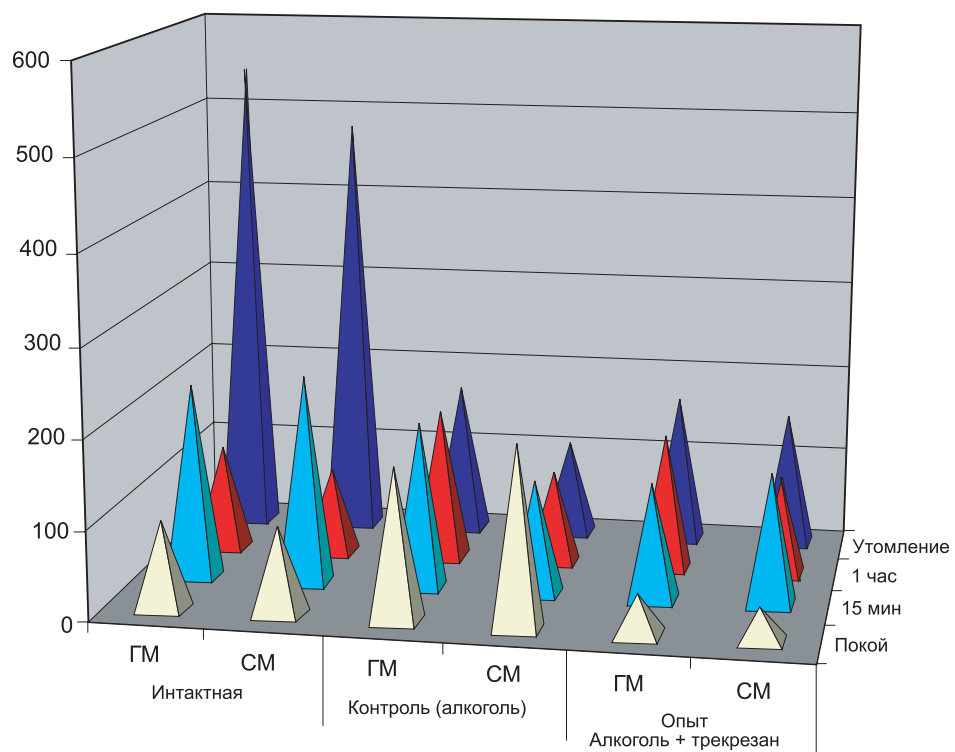
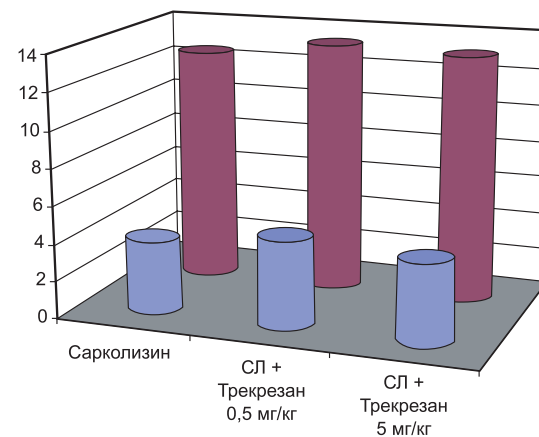
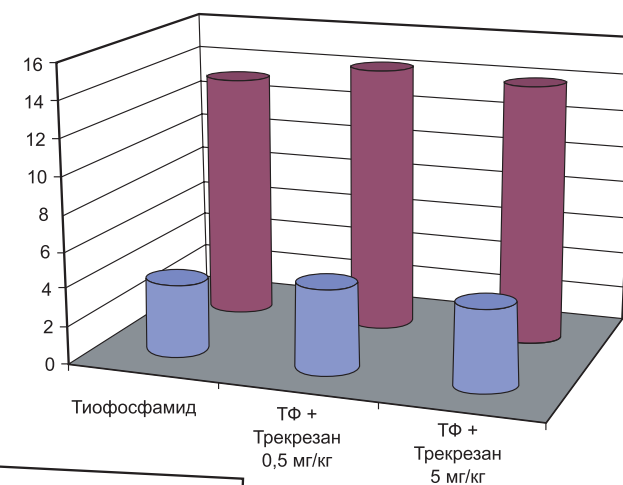


Рис. 40 (стр 73)



■ Содержание гемоглобина, г %
■ Содержание эритроцитов, млн

Рис. 41 (стр 74)

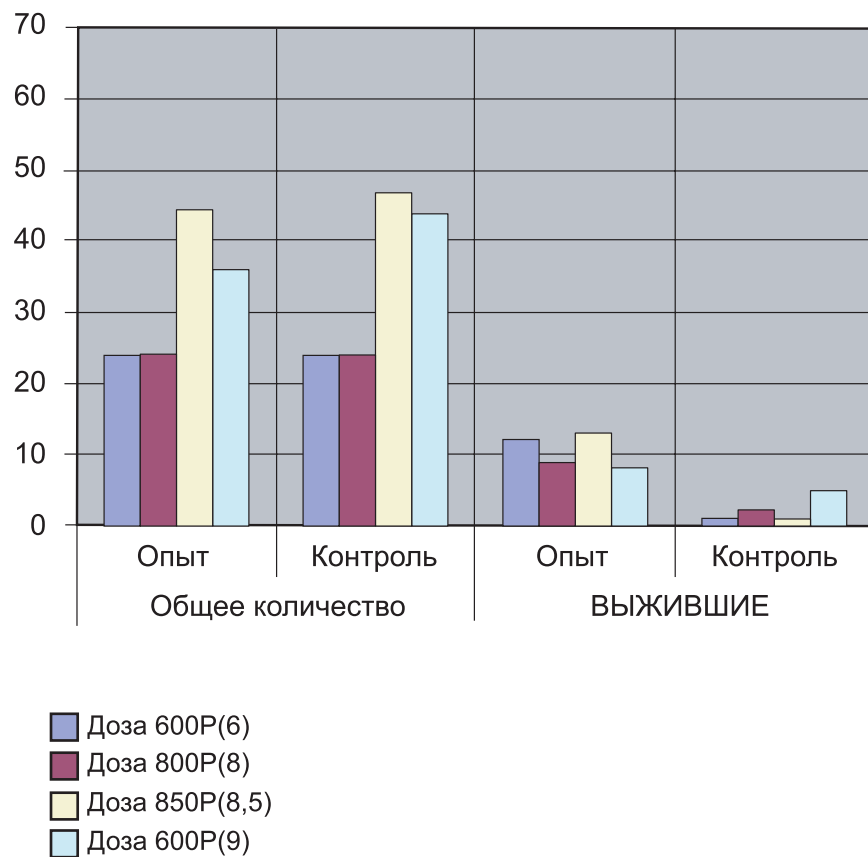
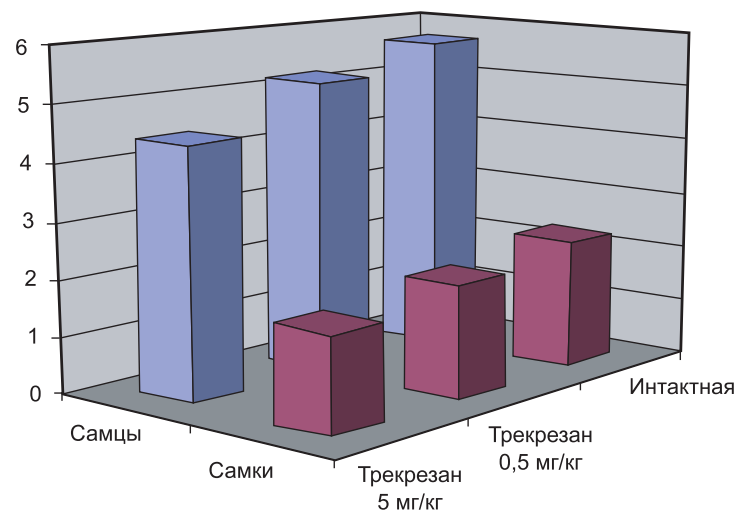
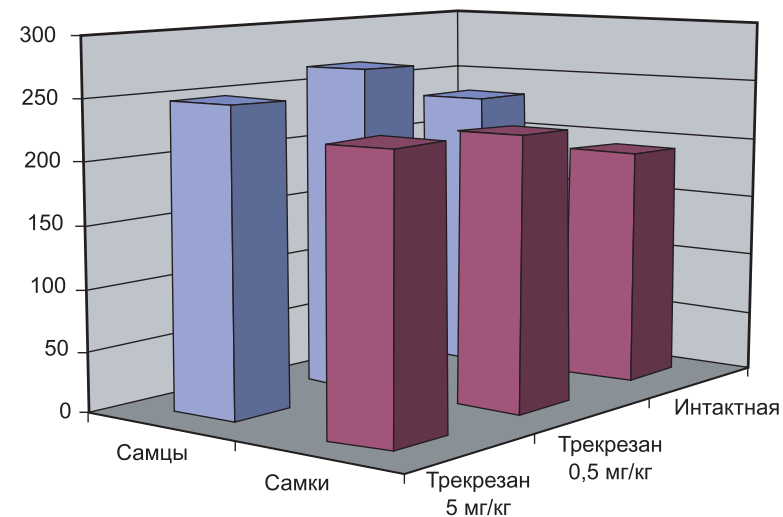


Рис. 42 (стр 79)

Содержание гликогена в печени, г %



Содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках, мг %



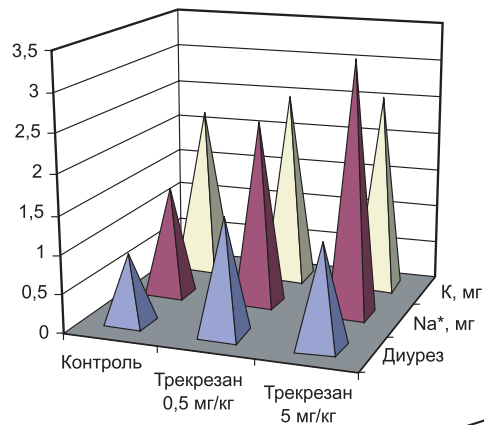


Рис. 43 (стр 80)

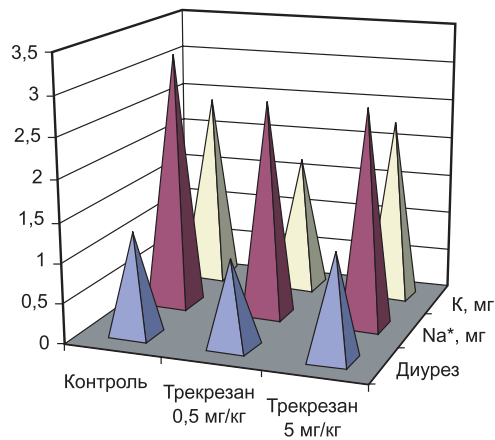
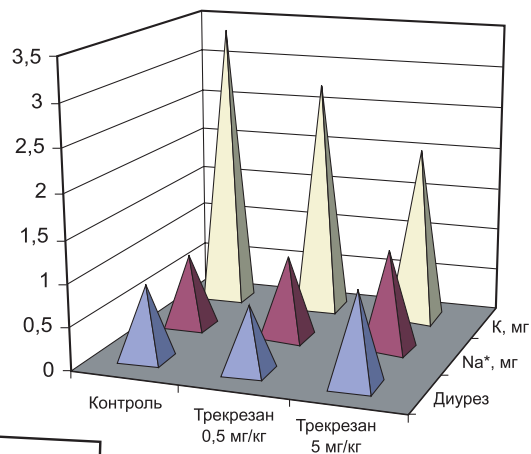


Рис. 44 (стр 82)

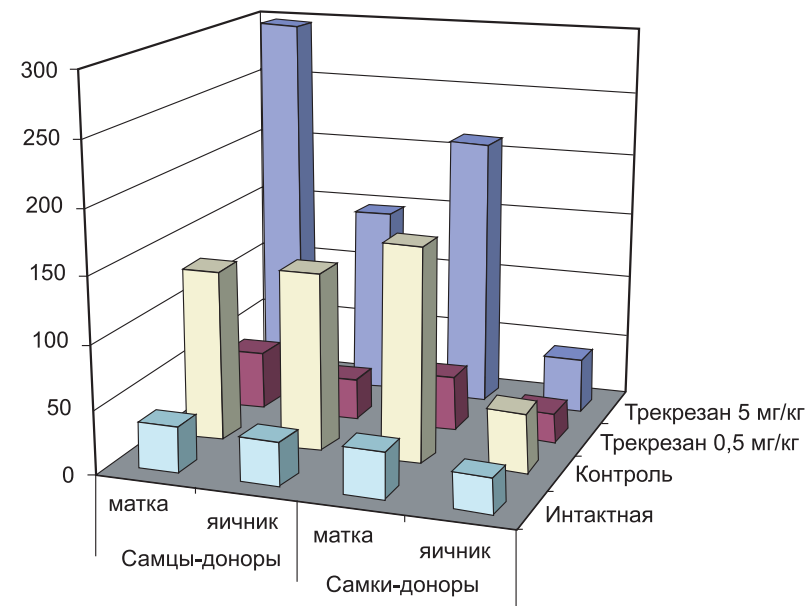


Рис. 47 (стр 100)

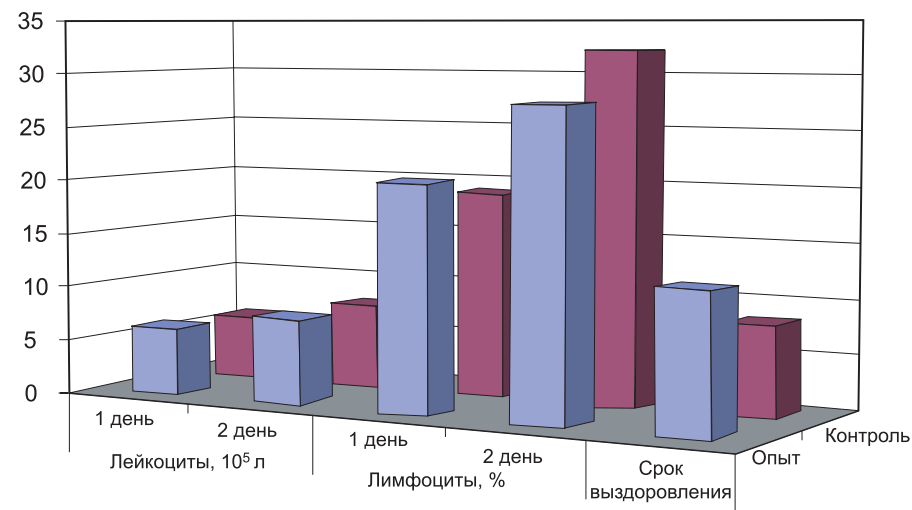


Рис. 48 (стр 102)

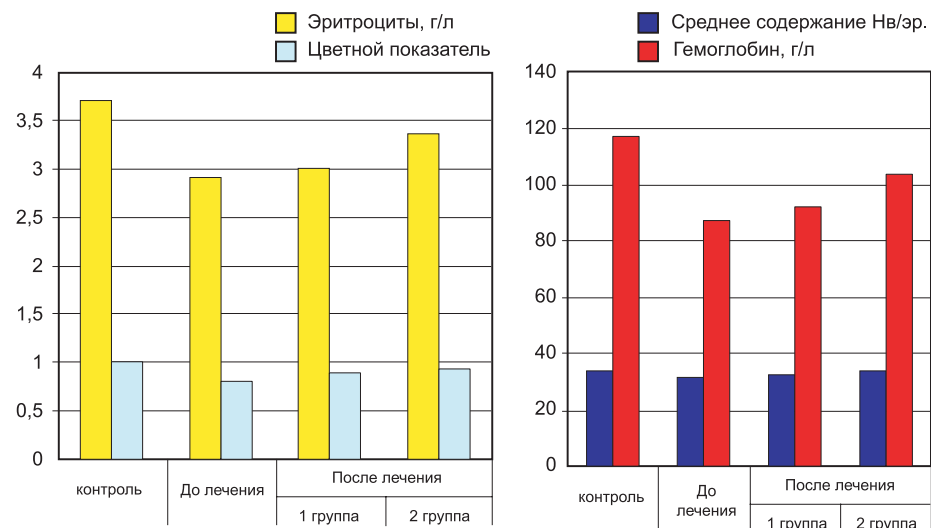


Рис. 50 (стр 103)

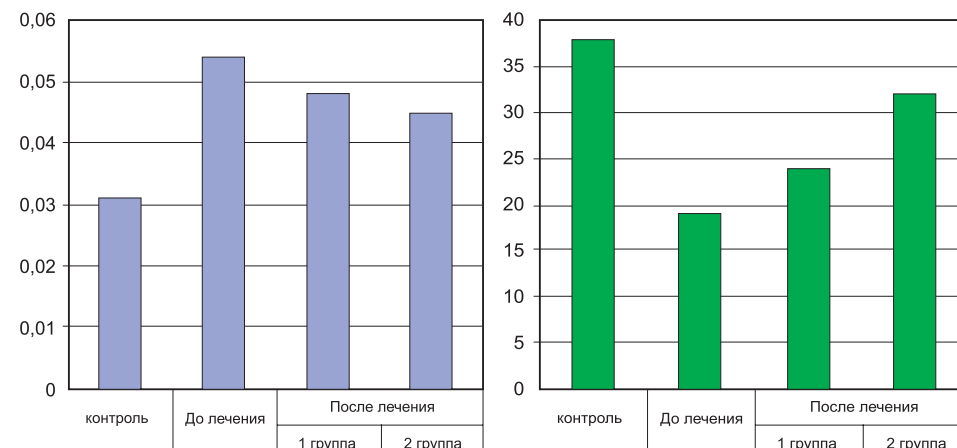


Рис. 49 (стр 102)

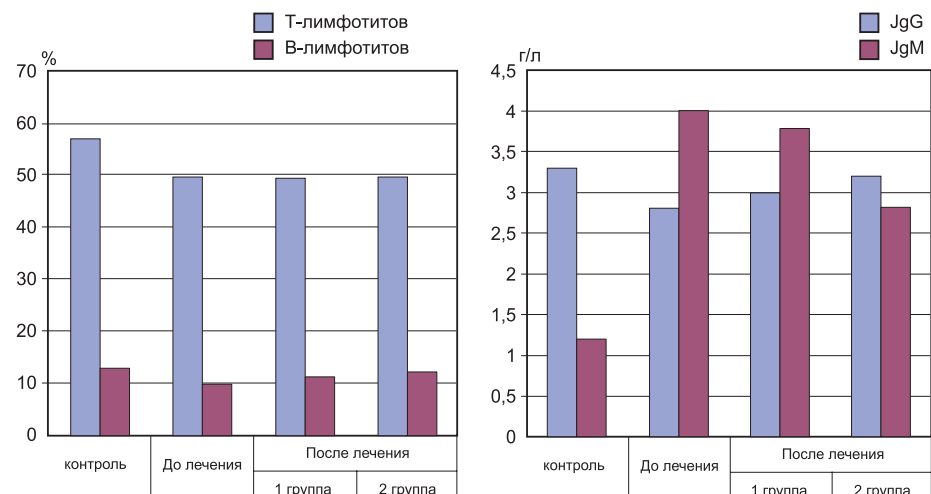


Рис. 51 (стр 111)

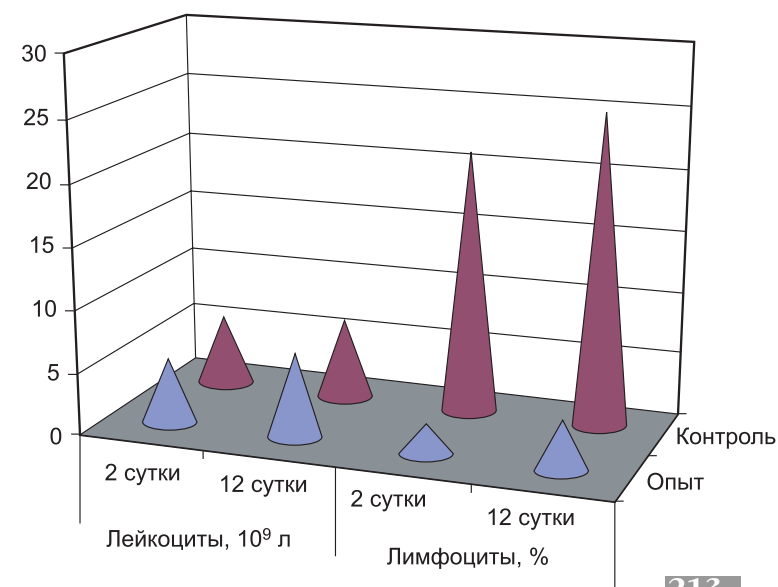


Рис. 52 (стр 111)

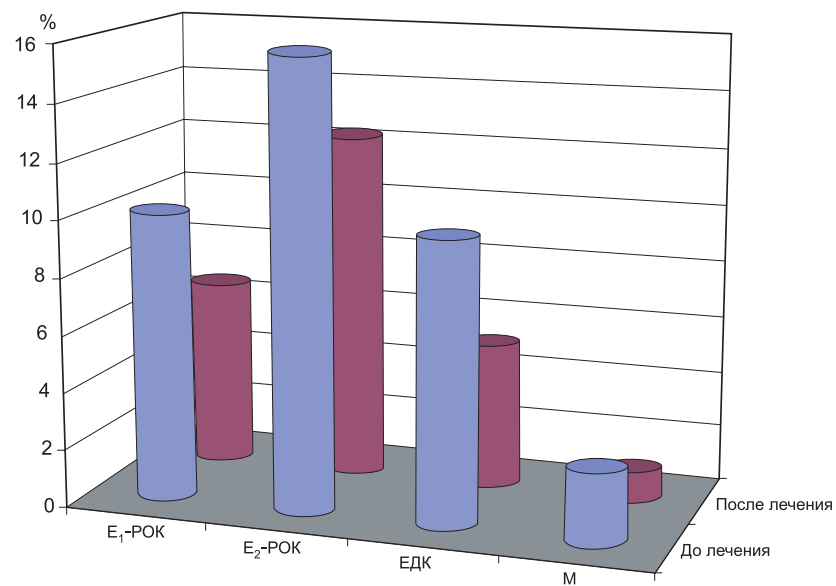


Рис. 53 (стр 112)

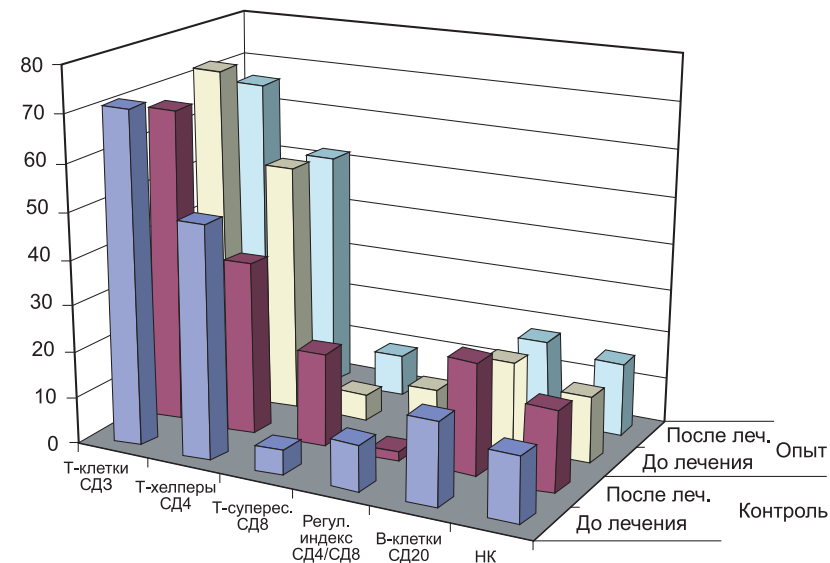
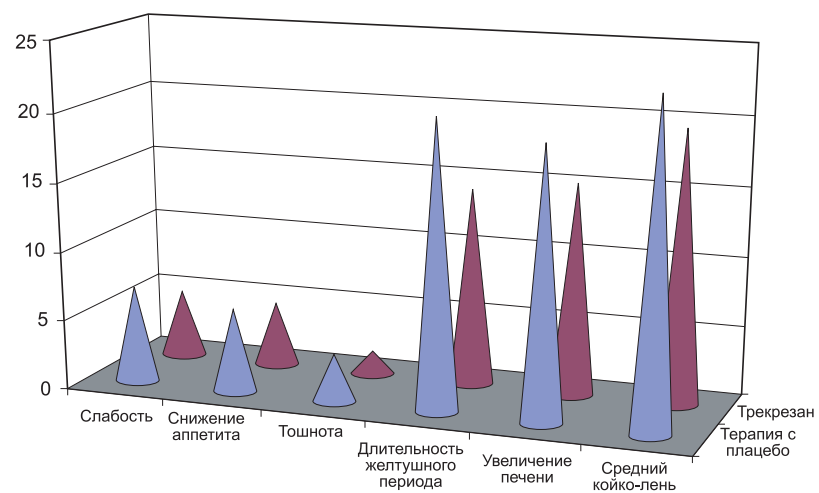


Рис. 53 (стр 116)



Нормальные показатели для региона

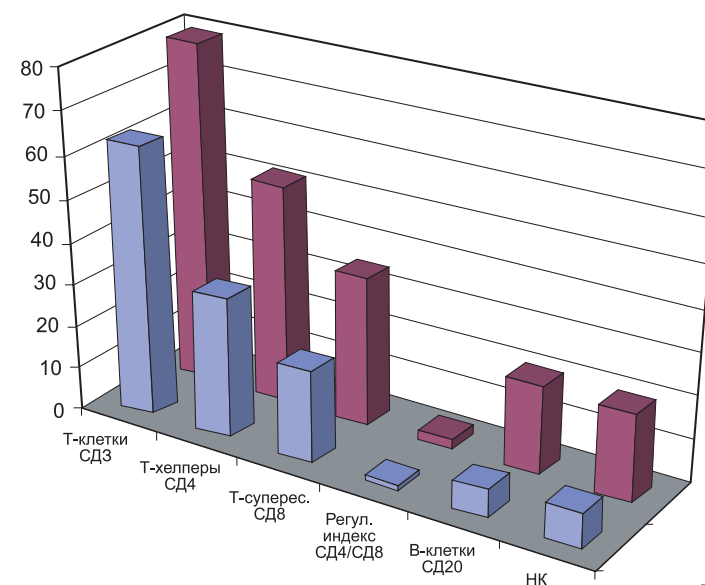


Рис. 54 (стр 118)

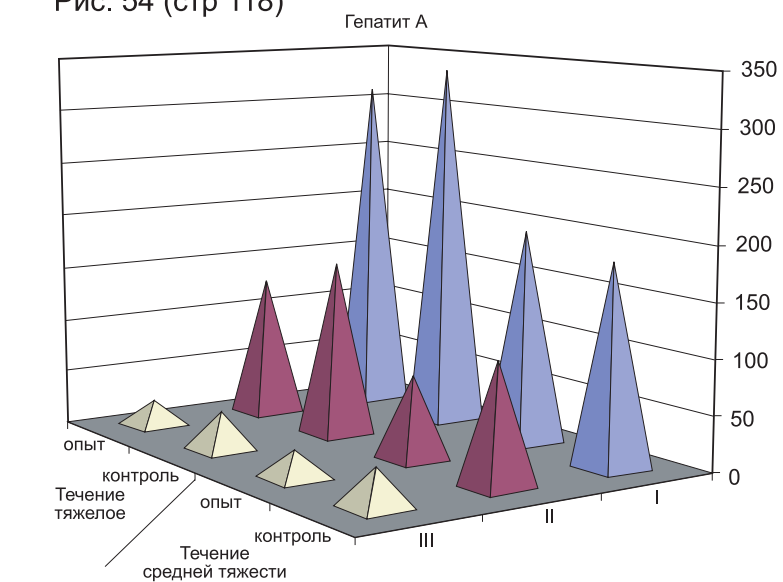
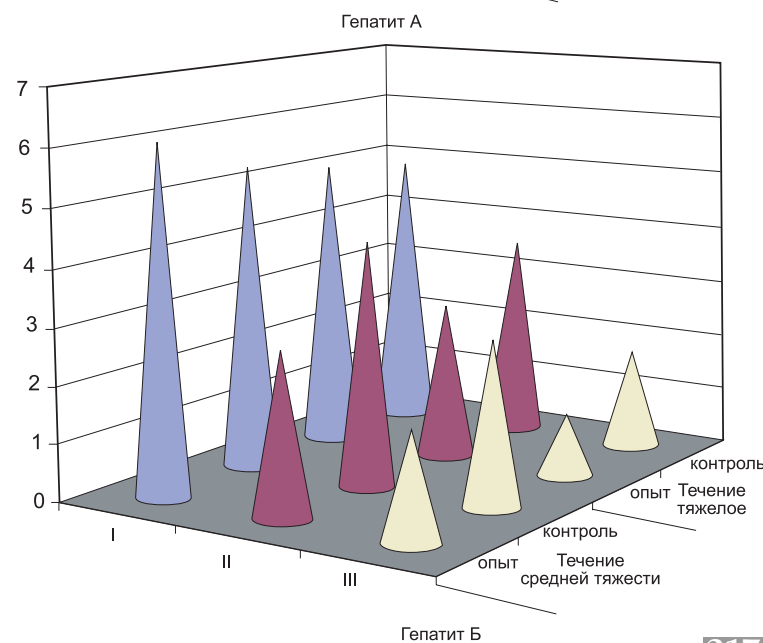
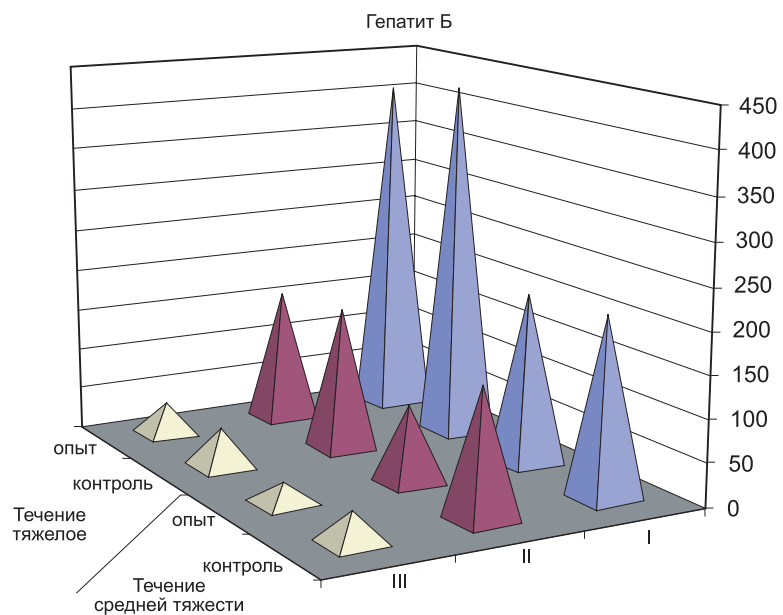
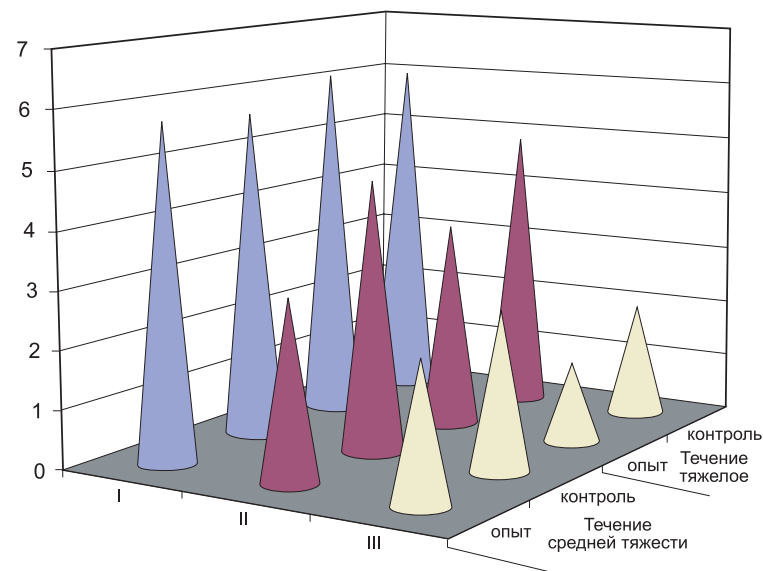
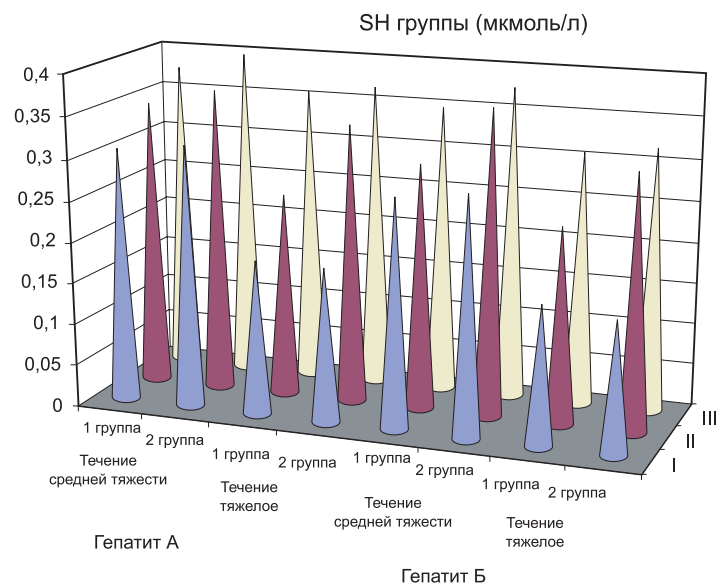
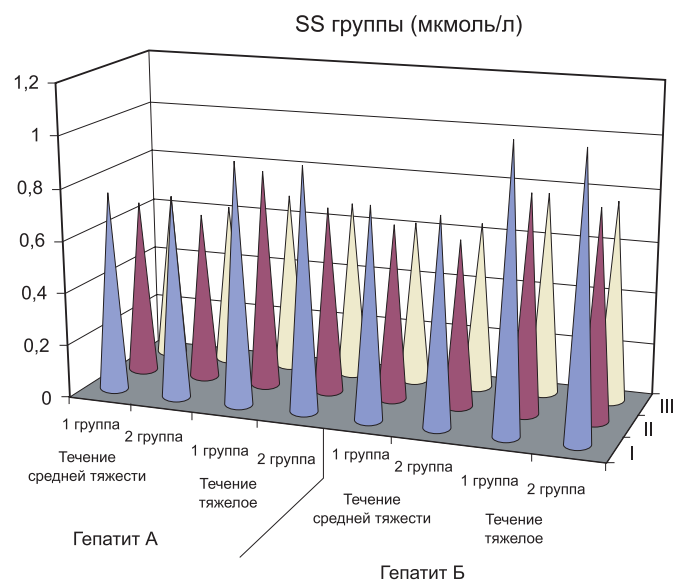


Рис. 55 (стр 118)







Организатор и вдохновитель исследований по созданию ТРЕКРЕЗАНА - академик РАН М.Г. Воронков.



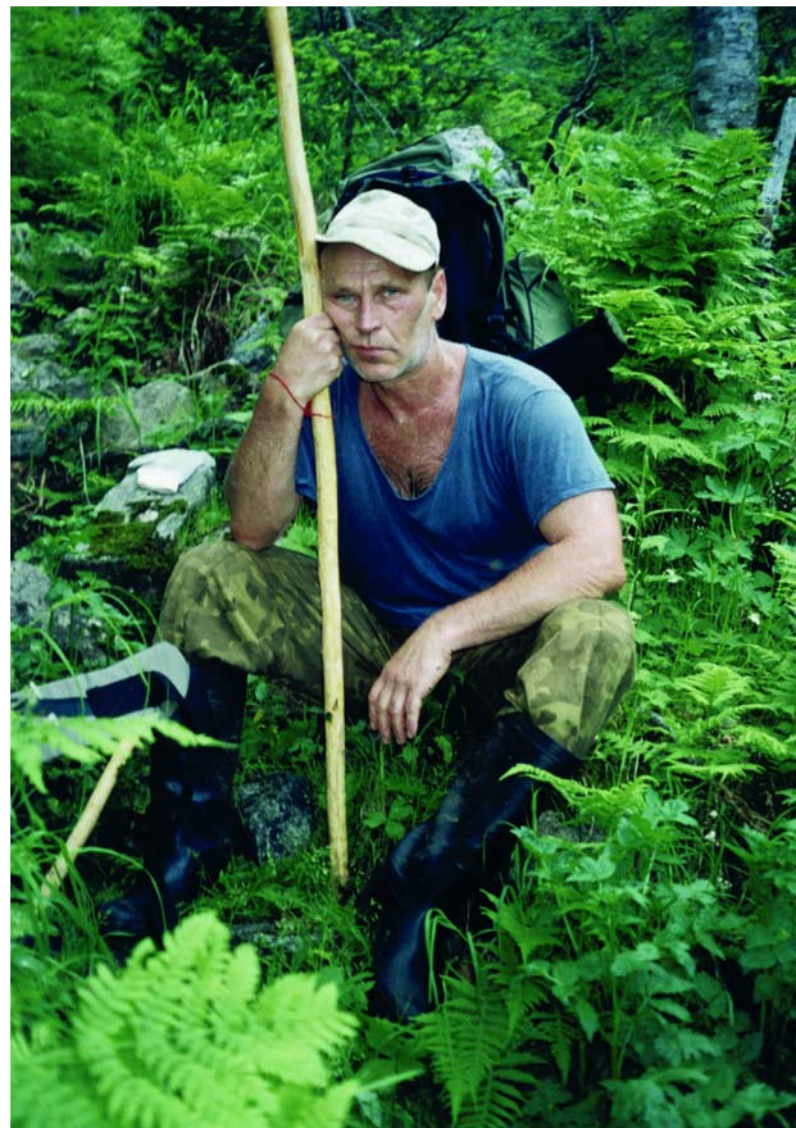
Руководитель клинических испытаний ТРЕКРЕЗАНА в Украине, к.м.н. Ковальчук С.Ф.



А.Т. Платонова и В.Б. Казимировская 1978г.
Эти удивительные женщины стояли у истоков создания ТРЕКРЕЗАНА



ИрИОХ СО АН СССР, 1973г.
В стенах этого института родился ТРЕКРЕЗАН.



В.М. Дьяков.
В горах Хамар - Дабана у Байкала родилась идея создания этой книги.



Директор института М.Г. Воронков и с.н.с В.М. Дьяков.
Обсуждение методов получения ТРЕКРЕЗАНА.



Первый выпуск опытной партии ТРЕКРЕЗАНА на УХФК. 1974г.



Лаборатория биологической активности ИриОХ. 1975г.
Эти молодые исследователи во главе с доктором А.Т. Платоновой
начинали предклинические испытания препарата.



Дирекция УХФК (Н.А. Стеценко, Ю.И. Крюкова) принимает ученых
ИриОХ (М.Г. Воронков, А.Т. Платонова, И.Г. Кузнецов, В.М. Дьяков,
В.З. Анненкова и др.)

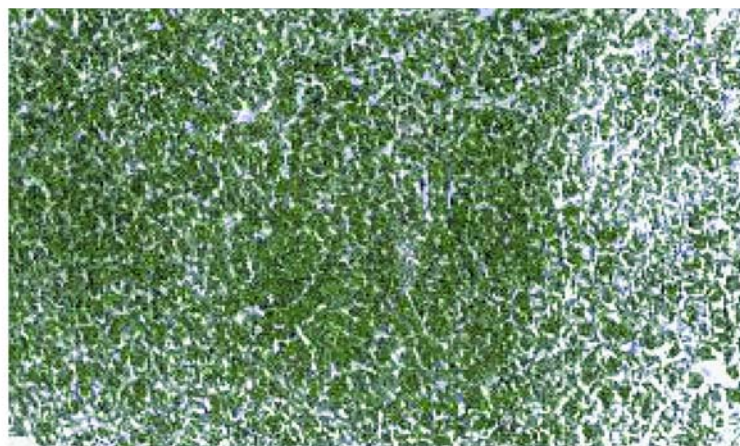


Рис.24. Выраженное нарушение структуры печени дистрофические и некробиотические изменения гепатоцитов белой крысы при остром токсическом гепатите. Гематоксилин-эозин. * 140.

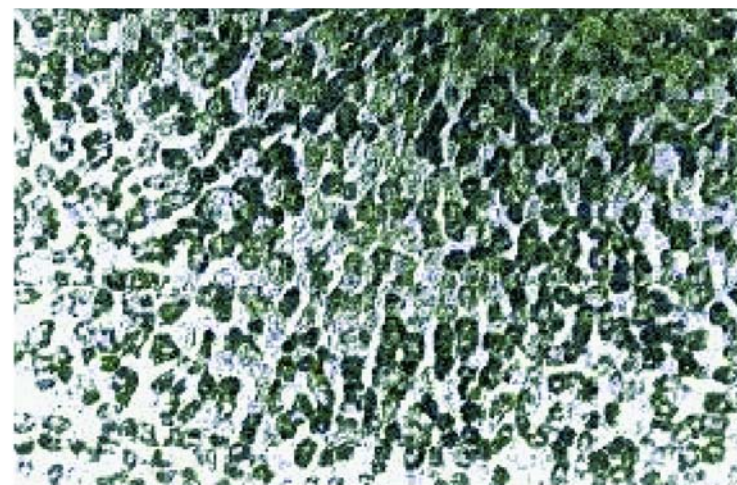


Рис.26. Неравномерная локализация значительное уменьшение содержания гликогена в гепатоцитах при экспериментальном остром токсическом гепатите. Шик-реакция. * 140.

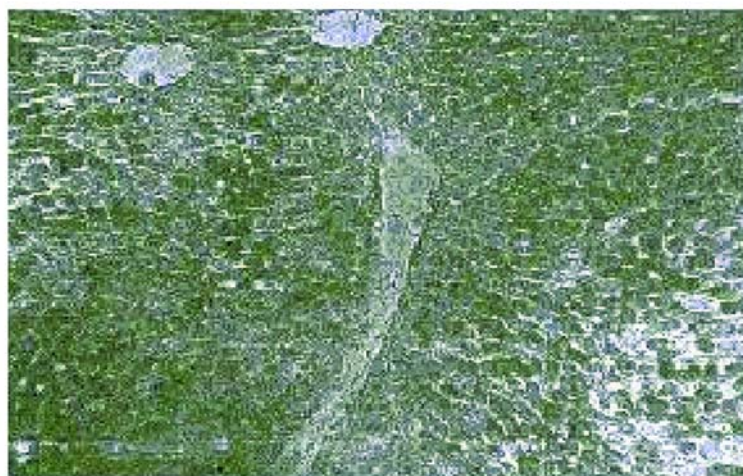


Рис.25 Существенное уменьшение количества дистрофически и некротически измененных гепатитов при токсическом гепатите. При лечении ТРЕКРЕЗАНОМ суточной дозе 10 мг/кг. Гематоксилин, эозин. * 100.

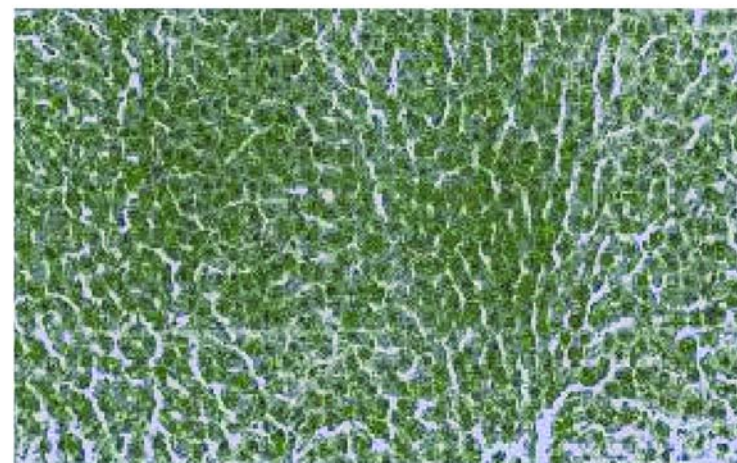


Рис.27. Увеличение гликогена в гепатоцитах, более равномерное его распределение при остром токсическом гепатите. При лечении ТРЕКРЕЗАНОМ в суточной дозе 10 мг/кг. Шир-реакция. * 200.

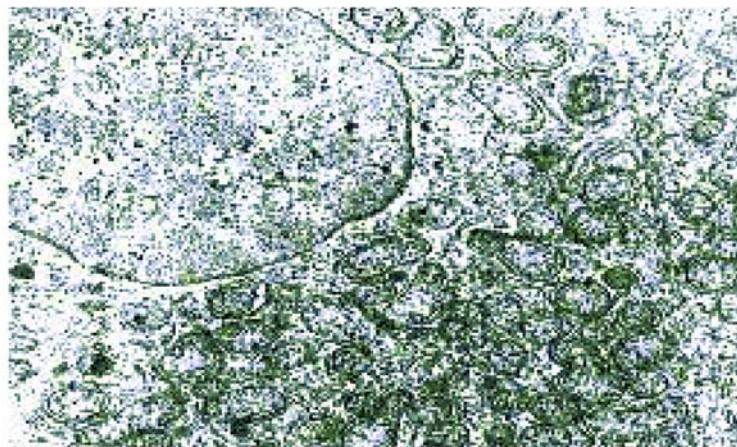


Рис.27. Увеличение гликогена в гепатоцитах, более равномерное его распределение при остром токсическом гепатите. При лечении ТРЕКРЕЗАНОМ в суточной дозе 10 мг/кг. Шир-реакция. * 200.

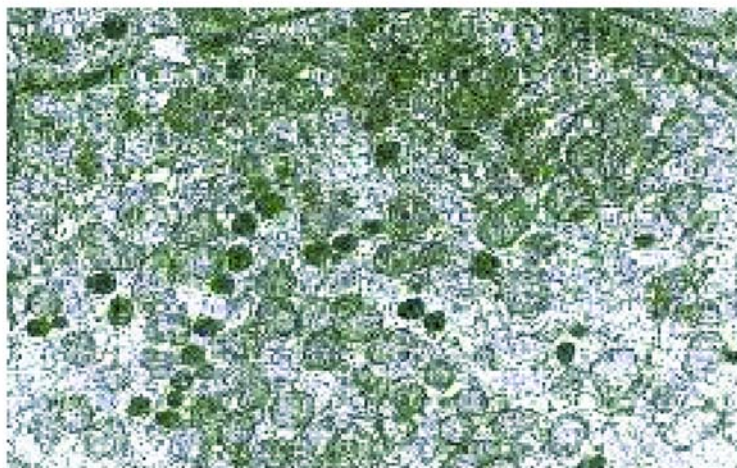


Рис.27. Увеличение гликогена в гепатоцитах, более равномерное его распределение при остром токсическом гепатите. При лечении ТРЕКРЕЗАНОМ в суточной дозе 10 мг/кг. Шир-реакция. * 200.

Противоопухолевое действие ТРЕКРЕЗАНА.



- перевитая саркома 45.



через 20 дней лечения.