

М. Г. Воронков<sup>1</sup>, О. П. Колесникова<sup>2</sup>, М. М. Расулов<sup>1</sup>, А. Н. Мирскова<sup>1</sup>

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТРЕКРЕЗАНА

<sup>1</sup> Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН;

<sup>2</sup> ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

Описаны биологические свойства новых соединений из класса трис-(2-гидроксиэтил)-аммониевых солей арилгетероуксусных кислот (ТЭС). Более подробная информация приведена для трис-(2-гидроксиэтил)аммоний 2-метилфеноксиацетата (трекрезана). Этот препарат и его близкие структурные аналоги обладают выраженной канцеростатической и протекто-адаптационной активностью. Трекрезан обладает модулирующим влиянием на иммунитет и кроветворение. Его применение при иммунодефицитах, аутоиммунных нарушениях является перспективным подходом к иммунокоррекции. Восстановление пролиферативной активности ранних предшественников эритропоэза с помощью трекрезана на экспериментальных моделях иммунопатологии приводит к нормализации иммунитета и кроветворения. Разработана комплексная патогенетическая терапия острого вирусного гепатита В, а также гепатита А и В с отягощенным профессиональным анамнезом с включением трекрезана. У больных с вторично-прогрессирующим типом течения рассеянного склероза стабилизируется скорость прогрессирования процесса без существенного изменения неврологической симптоматики. Трекрезан используется в комплексной терапии ишемической болезни сердца, при частичной гепатэктомии усиливает процесс регенерации гепатоцитов, является эффективным адьювантом при комплексном лечении больных туберкулезом. Аналоги трекрезана (ТЭС) проявляют противоопухольную активность, повышают устойчивость организма животных к недостатку кислорода, отравлению солями тяжелых металлов и фосфорорганических соединений, выносливость животных при физических нагрузках и эмоциональном стрессе.

В последние годы широко изучается новый класс биологически активных веществ — трис-(2-гидроксиэтил)аммониевые соли арилгетероуксусных кислот общей формулы  $ArYCH_2COO^*N^+H(CH_2CH_2OH)_3$ , где  $Y=O, S, SO, SO_2$ . Среди них найден оригинальный лекарственный препарат и биостимулятор трекрезан — 2-метилфеноксиацетат трис-(2-гидроксиэтил)аммония ( $2-CH_3-C_6H_4OCH_2COO^- N^+H(CH_2CH_2OH)_3$ ). Трекрезан нетоксичен, он разрешен к применению в медицине как адаптоген широкого спектра действия [1–4] и в сельском хозяйстве как регулятор продуктивности и адаптивных свойств растений, а также для повышения репродуктивности и продуктивности животных, птиц и полезных насекомых [5, 6].

Наряду с трекрезаном, синтезирован ряд его аналогов — трис-(2-гидроксиэтил)аммониевых солей замещенных арилгетероуксусных кислот, содержащих заместители в различных положениях бензольного кольца. При этом установлено, что трис-(2-гидроксиэтил)аммониевые соли галогензамещенных феноксиуксусных кислот проявляют высокую противоопухольную активность в отношении аденокарциномы 755 (91–97%) и карциномы толстой кишки (57–79%); они повышают устойчивость животных к недостатку кислорода, отравлению солями тяжелых металлов и фосфорорганических соединений, выносливость животных при физических нагрузках и защищают от эмоционального стресса. Трекрезан и его хлорзамещенный аналог — хлоркрезадин — проявляют защитное действие при алкогольной интоксикации [7, 8]. Трекрезан проявляет выраженный иммуномодулирующий

эффект. Ниже приведены краткие сведения о результатах изучения эффектов трекрезана.

### Экспериментальные данные

**Имуномодулирующее действие.** У интактных мышей линии СВА и гибридов В6D2F1, соответственно высоко- и низкочувствительных к Т-зависимому антигену, трекрезан, введенный в индуктивную фазу, достоверно стимулирует IgM антителообразование, но подавляет выраженность реакций гиперчувствительности замедленного типа. В культуре *in vitro* трекрезан в концентрациях 5, 20 и 100 мкг/мл ингибирует спонтанную и стимулированную пролиферацию клеток селезенки интактных мышей. На экспериментальной модели люпус нефрита у мышей В6D2F1 с гемолитической анемией и иммунодефицитом назначение трекрезана в дозе 20 мг/кг внутрибрюшинно в течение 5 дней приводит к длительному (более чем на два месяца) снижению протеинурии у мышей, а также к устранению анемии и гуморальной иммуносупрессии за счет прямого влияния на клеточные элементы эритроидного ростка и нормализации продукции провоспалительного цитокина — интерлейкина-1. У мышей BALB/c с прогрессирующим иммунодефицитом трекрезан (20 мг/кг внутрибрюшинно в течение 5 дней) достоверно стимулирует лейкопоз. Следовательно, трекрезан перспективен для изучения в качестве иммуномодулятора [9, 10].

**Другие свойства трекрезана.** Установлено, что у мышей, получавших ежедневно в течение 20 дней во-

дные растворы трекрезана (5 мг/л), достоверно увеличивается содержание в печени ДНК и РНК. В опытах с резекцией печени у крыс трекрезан усиливает процессы регенерации гепатоцитов, увеличивает в них количество макроэргических соединений и ускоряет отдельные фазы митоза. Эти процессы протекают одновременно с угнетением перекисного окисления липидов в гепатоцитах и уменьшением в них скорости переноса кислорода через мембраны митохондрий. Применение трекрезана при резекции печени ускоряет репаративные процессы. Установлено увеличение содержания компонентов белоксинтезирующей системы, в частности, комплекса ферментов, катализирующих основную стадию биосинтеза белка в клетке — специфическое аминокислотилирование тРНК [11 – 13].

### *Клинические исследования*

Положительные результаты получены при применении трекрезана для лечения людей с вирусными гепатитами. Так, среди 32 больных с установленным диагнозом гепатит А, принимавших таблетки трекрезана по 0,1 г дважды в сутки ежедневно в течение 3 нед, было выявлено следующее.

Клинико-лабораторные наблюдения показали, что у 30 больных, не принимавших трекрезан (контрольная группа), на 10 – 14-й день наблюдается гепатомегалия, и они были выписаны лишь на 20 – 21-й день, причём двое — с повышенным уровнем трансаминаз в крови. Все больные гепатитом А, принимавшие трекрезан, были выписаны на 17 – 18-й день с нормальными биохимическими показателями. При этом уровень билирубина снизился уже на 5-й день от начала лечения в 2 – 3 раза, размеры печени нормализовались к 7 – 10-му дню, аллергических и токсических реакций не выявлено.

В следующих наблюдениях была исследована клиническая эффективность трекрезана и его влияние на показатели иммунитета у 38 больных острым вирусным гепатитом В средней тяжести с прогнозируемым исходом в хроническую стадию. С 15 – 16 дня болезни больным назначали таблетки трекрезана в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 21 дня. Трекрезан способствовал нормализации биохимических показателей уже в периоде ранней реконвалесценции, в то время как у больных контрольной группы при выздоровлении эти показатели нормализовались только через 3 мес после выписки, а при хронической стадии сохранялись высокими даже через 12 мес после выписки из стационара. При приёме трекрезана достоверно повышался уровень Т-киллеров, уменьшалась продукция интерлейкина 1 $\beta$ , а также снижался уровень циркулирующих иммунных комплексов, антител к ДНК, в сыворотке крови появлялся интерферон  $\alpha$  в концентрации 50 – 300 пкг/мл у 78,9 % больных. После лечения трекрезаном у больных в 10 и более раз снижался уровень ДНК вируса. Через 12 месяцев после выписки из стационара у 89,5 % больных, получавших трекрезан, пробы на ДНК вируса были отрицательными, и лишь

у 5,3 % — ДНК вируса определялась в следовых концентрациях, и у 5,3 % (2 человека) концентрация ее была достаточно высокой — у этих больных констатировано хроническое течение гепатита (в контрольной группе последнее наблюдали у 12,4 % больных).

В следующей серии исследований изучалась эффективность трекрезана при лечении 39 больных с вирусным гепатитом В с отягощенным профессиональным анамнезом (длительный контакт с токсико-химическими веществами) и вторичным иммунодефицитом. Трекрезан назначали при наличии маркеров репликации вируса (в таблетках по 0,1 г дважды в сутки в течение 2 – 3 недель, начиная с периода максимальной репликации вируса на фоне общепринятого патогенетического лечения). У большинства больных (86,2 %) в течение курса лечения отмечали значительное улучшение состояния, которое проявлялось в уменьшении интоксикации, снижении интенсивности желтухи и сокращении размеров печени, а также отчетливым купированием синдрома цитолиза. Лечение трекрезаном больные переносили хорошо, без побочных эффектов. После лечения у 35 больных отмечали исчезновение признаков иммунодефицита. При этом наблюдали достоверное снижение частоты серологических маркеров вируса гепатита В после лечения и в восстановительный период при сравнении с контролем.

Отдаленные исходы у больных, перенесших вирусный гепатит В с отягощенным анамнезом и не получавших трекрезан, оказались менее удовлетворительными (хронические гепатиты регистрировали в 4 раза чаще и в 2 раза — поражения желчевыводящих путей), чем у больных, лечение которых проводили средствами патогенетической терапии в сочетании с трекрезаном [14, 15]. Полученные данные свидетельствуют, что трекрезан эффективен при лечении гепатитов А и В как адаптоген и, по всей вероятности, как индуктор интерфероногенеза. Применение трекрезана уменьшает необходимость в назначении других гепатопротекторов и иммуномодуляторов.

Трекрезан проявляет стимулирующее действие на работу сердца у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), потенцирует и пролонгирует действие кардиотропных лекарственных средств (неотон, предуктал) [16 – 19].

Под нашим наблюдением находились больные ИБС (первичный острый инфаркт миокарда) в возрасте от 30 до 75 лет. Трекрезан (в таблетках) применяли на фоне базисной терапии, начиная с дозы 100 мг/сутки и повышая дозу до 200 мг 3 раза в день. Контролем служили больные, не получавшие трекрезан.

При обследовании больных, получавших в течение 20 сут на фоне традиционной терапии трекрезан в дозе 100 мг 3 раза в сутки, выявлено, что уже на 10-е сутки лечения большинство показателей гемодинамики существенно улучшается (таблица).

**Действие трекрезана в сочетании с предукталом на фоне базисной терапии.** Обследовали 3 группы больных, получавших в течение 20 суток на фоне тра-

диционной терапии предуктал по 20 мг 3 раза в сутки и трекрезан в дозах 100 мг 1 раз в сут (1-я группа), 100 мг 3 раза в сутки (2-я группа) и 200 мг 3 раза в сутки (3-я группа). Обнаружено, что уже на 10-е сутки лечения трекрезаном показатели гемодинамики улучшаются, на 20 день выявлено 3 – 5 кратное уменьшение суточного числа безболевого ишемии миокарда. Максимальный эффект трекрезана обнаружен в 3-ей группе пациентов.

**Эффекты трекрезана в сочетании с неотоном.** На фоне базисной терапии одна группа пациентов принимала неотон по 3 г в сутки и трекрезан по 100 мг в сутки в течение 10 дней. В другой группе на фоне базисной терапии пациенты принимали неотон по 3 г в сутки в течение 10 дней, и трекрезан по 100 мг 3 раза в сутки в течение 20 дней. Обнаружено, что трекрезан уже на 5 сутки наблюдения способствует улучшению самочувствия пациентов. К 10 дню терапии у большинства пациентов гемодинамика улучшается.

Обследовано 65 больных ХСН в возрасте 30 – 65 лет (38 мужчин и 27 женщин). Контрольная группа состояла из 25 больных ХСН, которым назначали в качестве базисных средств нитраты пролонгированного действия (при ХСН II Б стадии к терапии подключали фуросемид).

Основная группа включала в себя 40 больных, при лечении которых использовали трекрезан в сочетании с изосорбидом динитратом. При этом пациенты были распределены на 2 подгруппы по 20 человек: а) получавшие трекрезан в таблетках в дозе 100 мг один раз в сутки, б) получавшие трекрезан в таблетках в дозе 200 мг один раз в сутки в течение 20 дней.

До начала лечения и перед выпиской из стационара в крови больных исследовали интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по накоплению в крови диеновых конъюгатов (ДК), гидроперекисей липидов. О состоянии антиоксидантной системы крови судили по активности супероксиддисмутазы, уровню витаминов А и Е, содержанию окисленного и восстановленного глутатиона, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы.

В серии исследований, проведенных до начала фармакотерапии, установлено, что у больных ХСН II А – II Б стадий в крови нарастают первичные и вторичные продукты ПОЛ, наблюдается угнетение антиоксидантной системы организма.

В группе контрольных больных, получавших стандартное лечение только одними нитратами и фуросемидом, перед выпиской выявлено только достоверное снижение концентрации малонового диальдегида (МДА) и увеличение концентрации витамина А. Установлено, что в результате комплексного лечения больных трекрезаном и нитратами пролонгированного действия, продукты ПОЛ снижаются почти до уровня величин у здоровых лиц. При этом, в подгруппах (а, б) не выявлено значимой разницы в дозовых эффектах трекрезана. Так, к концу лечения снизилась концентрация МДА (с  $2,98 \pm 0,05$  до  $2,1 \pm 0,03$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ) и диеновых конъюгатов (с  $18,6 \pm 0,19$  до

$16,1 \pm 0,12$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ). В процессе комплексного лечения с применением трекрезана достоверно улучшаются и другие показатели ПОЛ. Отмечено снижение уровня глутатиона окисленного (с  $1,95 \pm 0,011$  до  $1,38 \pm 0,013$  мкмоль/л) и увеличение глутатиона восстановленного (с  $1,95 \pm 0,011$  до  $2,1 \pm 0,01$  мкмоль/л), витамина Е (с  $23,01 \pm 0,42$  до  $25,09 \pm 0,42$  ммоль/л), витамина А (с  $2,04 \pm 0,02$  до  $2,41 \pm 0,02$  ммоль/л), глутатионредуктазы (с  $70,01 \pm 0,2$  до  $74,8 \pm 0,3$  нмоль/л), глутатион пероксидазы (с  $0,186 \pm 0,006$  до  $0,208 \pm 0,007$  мкмоль/л); средние значения вышеуказанных показателей к концу лечения превышали таковые у здоровых людей.

Трекрезан в таблетках в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 20 суток может использоваться при комплексном лечении больных с рассеянным склерозом [20]. Так, у 12 из 30 больных рассеянным склерозом после лечения трекрезаном купируются признаки анемии, нормализуется продукция провоспалительных цитокинов, интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли альфа, нормализуется цитотоксическая функция Т-киллеров. Иммуномодулирующая эффективность трекрезана выявляется у больных на ранних стадиях заболевания при ремиттирующем типе течения (увеличение длительности ремиссии, характеризующейся минимальными неврологическими дефицитами). У больных с вторично-прогредиентным типом течения рассеянного склероза стабилизируется скорость прогрессирования процесса без существенного изменения неврологической симптоматики. В контрольной группе больных, не принимавших трекрезан, за этот же период изменений не наблюдалось.

Трекрезан эффективен и при комплексном лечении больных туберкулезом [21]. По локализации туберкулезного процесса группы больных в возрасте от 23 до 62 лет были распределены следующим образом: инфильтративный туберкулез лёгких; фиброзно-кавернозный туберкулез лёгких; посттуберкулезный пиелонефрит; туберкулезный аднексит. Трекрезан в таблетках назначали только в комплексе с противотуберкулезной терапией без учёта противопоказаний в суточной дозе 200 мг 3 раза в день. Курс лечения составлял от 25 до 90 дней (в зависимости от формы туберкулеза и тяжести его протекания). Контролем служили наблюдения за группами (по 30 человек) с аналогичными диагнозами, получавшими только противотуберкулезную терапию.

При комплексном лечении 30 больных с инфильтративным легочным туберкулезом (17 мужчин и 13 женщин, получавших трекрезан в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 35 дней) установлено, что у 13 мужчин и 11 женщин происходит рубцевание и значительное рассасывание инфильтратов легочной ткани; улучшается самочувствие, повышается аппетит; нормализуется температура и увеличивается масса тела. В контрольной группе больных за этот же период лечения аналогичные эффекты отмечались только у 3 мужчин и 2 женщин.

## Влияние трекрезана (в разных дозах) на гемодинамику больных острым инфарктом миокарда

Показатель	Исходные данные	10-е сутки лечения	20-е сутки лечения
<i>300 мг/сутки в сочетании с базисными препаратами</i>			
Конечный диастолический объем (мл)	259 ± 11	229 ± 12*	221 ± 9*
Конечный систолический объем (мл)	164 ± 11	133 ± 10*	115 ± 10*
Фракция изгнания (%)	55,5 ± 3,7	66 ± 4,1*	67,5 ± 4,1*
Фракция укорочения переднезаднего размера левого желудочка (%)	19,5 ± 1,5	23,9 ± 1,9*	25,7 ± 2,1*
Ударный индекс (мл/м <sup>2</sup> )	32,4 ± 3,3	38,9 ± 3,1	41,9 ± 3,4*
Сердечный индекс (л/мин · м <sup>2</sup> )	1,9 ± 0,2	2,2 ± 0,2	2,5 ± 0,2*
ОПСС (дин · с/см <sup>5</sup> )	1947 ± 112	1622 ± 111*	1581 ± 101*
<i>600 мг/сутки в комплексе с предукталом и базисными препаратами</i>			
Конечный диастолический объем (мл)	248 ± 11	221 ± 12*	201 ± 9*
Конечный систолический объем (мл)	161 ± 12	130 ± 10*	110 ± 10*
Фракция изгнания (%)	54,4 ± 3,9	65 ± 4,2*	68,5 ± 4,3*
Фракция укорочения переднезаднего размера левого желудочка (%)	18,9 ± 1,6	22,8 ± 2,1*	24,5 ± 2,2*
Ударный индекс (мл/м <sup>2</sup> )	31,6 ± 3,3	37,8 ± 3,2	41,8 ± 3,5*
Сердечный индекс (л/мин · м <sup>2</sup> )	1,9 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,6 ± 0,3*
ОПСС (дин · с/см <sup>5</sup> )	1917 ± 118	1620 ± 115*	1585 ± 105*
<i>300 мг/сутки в комплексе с неотоном и базисными препаратами</i>			
Конечный диастолический объем (мл)	244 ± 11	227 ± 11	215 ± 13*
Конечный систолический объем (мл)	150 ± 9	135 ± 8	130 ± 9*
Фракция изгнания (%)	55,1 ± 3,5	61,5 ± 4,5	63 ± 3,8*
Фракция укорочения переднезаднего размера левого желудочка (%)	20,6 ± 1,8	19,9 ± 1,7	25,8 ± 1,9*
Ударный индекс (мл/м <sup>2</sup> )	33 ± 2	34 ± 4	42 ± 4*
Сердечный индекс (л/мин · м <sup>2</sup> )	2,0 ± 0,2	2,25 ± 0,15	2,5 ± 0,2*
ОПСС (дин · с/см <sup>5</sup> )	1750 ± 101	1610 ± 75	1550 ± 71*

\* Отличие от исходных значений достоверно ( $p < 0,05$ )

В следующей серии наблюдений при комплексном лечении 31 больного с фиброзно-кавернозным туберкулезом лёгких (17 мужчин и 14 женщин, получавших трекрезан в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 90 дней) установлено, что у 10 мужчин и 7 женщин происходит значительное рубцевание каверн и уменьшаются явления фиброза, улучшается самочувствие, снижается количество выделяемой мокроты, повышается аппетит; нормализуется температура и увеличивается масса тела. За этот же период лечения аналогичные эффекты в контрольной группе больных отмечались только у 5 мужчин и 4 женщин.

В результате комплексного лечения 33 больных с посттуберкулезным пиелонефритом (14 мужчин и 19 женщин, получавших трекрезан в течение 25 дней) обнаружено, что у 8 мужчин и 9 женщин понижается температура тела, уменьшаются и даже исчезают клинические и лабораторные проявления пиелонефрита. В контрольной группе (30 больных) за этот же период лечения аналогичные эффекты отмечались только у 4 мужчин и 1 женщины.

После проведенного в течение 45 дней лечения с использованием трекрезана 30 женщин с туберкулезным аднекситом у 22 больных значительно улучшалось самочувствие, резко уменьшались (вплоть до исчезновения) инфильтраты. В сыворотке крови отмечено увеличение иммуноглобулинов (концентрация

IgG составляла  $23,9 \pm 0,21$  г/л, IgA —  $7,65 \pm 0,11$  г/л, IgM —  $1,95 \pm 0,17$  г/л). Концентрация лизоцима в сыворотке крови после лечения возросла до  $9,01 \pm 0,22$  мкг/мл, что мало отличается от нормальных величин. Популяция Т-лимфоцитов достоверно увеличилась и достигла  $66,4 \pm 1,5$  %, также увеличилась хелперная активность до  $65,5 \pm 1,6$  %. В контрольной группе за этот же период лечения аналогичные эффекты отмечались только у 6 женщин. Туберкулезный аднексит приводит к значительному изменению уровня циркулирующих в крови иммунных комплексов, снижению лизоцимной активности сыворотки крови, дисбалансу концентраций иммуноглобулинов основных классов и Т-системы иммунитета. Следовательно, под влиянием трекрезана форменные элементы и плазма крови приобретают значительный резерв антиоксидантной защиты биологических мембран, обеспечивая положительный клинический эффект и способствуя более быстрому выздоровлению. При использовании трекрезана открываются возможности патогенетического выбора лечения в зависимости от преобладания нарушений в функциональных системах организма.

Таким образом, как трекрезан, так и его аналоги из класса трис-(2-гидроксиэтил)аммониевых солей органилгетероуксусных кислот перспективны для дальнейшего изучения с целью создания принципиально

новых препаратов. Комплексная терапия с использованием трекрезана может применяться к больным с тяжёлой соматической патологией. Учитывая хорошую совместимость трекрезана с другими, он должен быть включён в реабилитационные программы в качестве самостоятельного или/и дополняющего средства, что позволит повысить эффективность проводимого лечения и улучшить прогноз.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Регистр лекарственных средств России, Информхим, Москва (1995), с. 487.
2. Патент РФ 2063749 (1977); *Бюл. изобрет.*, № 20 (1996).
3. М. Г. Воронков, А. П. Дыбан, В. М. Дьяков, Н. Л. Симбирцев, *Докл. АН*, **364**(5), 703 – 705 (1999).
4. Э. Э. Кузнецова, И. М. Ремез, А. Н. Устиненко и др., *Сб. трудов конф. "Реактивность системы крови и соединительной ткани в норме и при нарушении функций"*, Иркутск (1987), сс. 72 – 76.
5. М. Г. Воронков, Х. Н. Мухитдинова, М. К. Нурбеков, М. М. Расулов, *Докл. РАСХН*, № 2, 39 – 41 (2003).
6. Ю. Г. Павел, А. Л. Карус, Ю. А. Кумар и др., *Докл. АН*, **385**(3), 419 – 421 (2002).
7. З. П. Софьина, М. Г. Воронков, В. М. Дьяков и др., *Хим.-фарм. журн.*, **12**(4), 74 – 77 (1978).
8. М. Г. Воронков, А. Н. Мирскова, Г. Г. Левковская, *Докл. АН*, **386**(3), 411 – 414 (2002).
9. О. П. Колесникова, О. Т. Кудаева, Т. Г. Сухенко и др., *Докл. АН*, **391**(3), 410 – 412 (2003).
10. A. N. Mirskova, M. G. Voronkov, O. P. Kolesnikova, et al., "Program and Abstracts" *Int. Symposium on "Advances in Synthetic, Combinatorial and Medicinal Chemistry"*, Moscow (2004), p. 143.
11. М. Г. Воронков, Х. Н. Мухитдинова, М. К. Нурбеков, М. М. Расулов, *Докл. РАСХН*, (2), 39 – 42 (2003).
12. М. М. Расулов, И. Г. Кузнецов, А. Г. Забозлаев и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, № 2, 235 – 243 (1993).
13. М. М. Расулов, М. Г. Воронков, С. В. Свиридов, *Паллиативная медицина и реабилитация*, № 42 – 45, 552 (2004).
14. В. С. Ширинский, О. П. Колесникова, О. Т. Кудаева и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **56**(3), 42 – 45 (1993).
15. Патент РФ 2099051 (1997); *Бюл. изобрет.* № 35 (1997).
16. М. М. Расулов, В. М. Дьяков, В. В. Тимофеев и др., *Тез. докл. X Российского национального конгресса "Человек и лекарство"*, Москва (2003), с. 329.
17. М. М. Расулов, В. В. Тимофеев, М. Г. Воронков и др., *Паллиативная медицина и реабилитация*, № 3, 18 – 21 (2003).
18. В. В. Тимофеев, Л. Г. Стамова, М. М. Расулов, *Мед.-психол. и пед. пробл. кач. жизни (мат. междунар. конф.)*, Липецк, 43 (2003), с. 43.
19. А. Н. Ландо, М. М. Расулов, Л. Г. Стамова, *Паллиативная медицина и реабилитация*, № 6, 43 – 45 (2005).
20. M. G. Voronkov, A. N. Mirskova, M. M. Rasulov, "Program and Abstracts" *Int. Symposium on "Advances in Synthetic, Combinatorial and Medicinal Chemistry"*, Moscow (2004), p. 221.
21. В. М. Дьяков, М. М. Расулов, С. В. Логинов, *Тез. докл. X Российского национального конгресса "Человек и лекарство"* Москва, (2003), с. 178.

Поступила 01.02.05

## PHARMACOLOGICAL ACTIVITY AND CLINICAL EFFECT OF TRECREZANE AND OTHER TRIS-(2-HYDROXYETHYL)AMMONIUM SALTS OF ARYLHETEROACETIC ACIDS (A REVIEW)

M. G. Voronkov<sup>1</sup>, O. P. Kolesnikova<sup>2</sup>, M. M. Rasulov<sup>1</sup>, A. N. Mirskova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Favorsky Institute of Chemistry, Siberian Division, Russian Academy of Science, Irkutsk, Russia;

<sup>2</sup> Institute of Clinical Immunology, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia

The results of experimental and clinical study on pharmacological properties of new compounds representing tris-(2-hydroxyethyl)ammonium salts (TES) of arylheteroacetic acids – in particular, tris-(2-hydroxyethyl)ammonium-2-methyl-phenoxyacetate (trecrezane) – are summarized. Trecrezane exhibits a modulating action on the immunity and hemopoiesis and offers a promising approach to immune correction for the treatment of immune deficiency and autoimmune disorders. Recovery of the proliferative activity of the early precursors of erythropoiesis with the aid of trecrezane (experimental model) leads to the normalization of immunity and hemopoiesis. A method involving trecrezane administration has been developed for the complex treatment of acute viral hepatitis B as well as hepatitis A and B complicated by occupational anamnesis. Trecrezane has been also successfully applied for the complex treatment of ischemic heart disease and multiple sclerosis. Trecrezane stimulates the regeneration of hepatocytes during partial hepatectomy and acts as an effective adjuvant in the complex therapy of tuberculosis. Trecrezane analogs (TES) show antitumor, protective, and adaptive activity, increase the resistance of animals to oxygen insufficiency and to poisoning with heavy metal salts and organophosphorus compounds, and improve the endurance of animals under physical load and emotional stress conditions.