

Иммунобиологические свойства и клиническое применение тимозинов и других препаратов тимуса

В.Я. Арион, И.В. Зими́на, С.Н. Москвина

ФГУ «НИИ Физико-химической медицины Росздрава», Москва, Россия

Immunobiology and clinical application of thymosins and other thymic preparations

V.Ya. Arion, I.V. Zimina, S.N. Moskvina

FGU «SRI Physico-chemical medicine of Roszdrav», Moscow, Russia

Аннотация

В обзоре приведены сведения об иммунобиологических свойствах и использовании наиболее известных в мире препаратов, выделенных из тимуса. Такие тимические препараты, как тимозины, тимулин, тимопоэтин, тималин и другие, нашли широкое применение в клинической практике для устранения дефектов иммунной системы, сопровождающих различные заболевания человека. Данные, касающиеся широко применяемого в отечественной медицине иммуномодулятора тимической природы тактивина, отсутствуют, так как этому препарату посвящена статья, опубликованная в журнале «Иммунопатология, аллергология, инфектология» за 2007 год, №4.

Ключевые слова

Препараты тимуса, иммунобиологические свойства, клиническое применение, иммунокоррекция.

В 60-х годах прошлого столетия было доказано, что центральный орган иммунитета тимус, основной функцией которого является селекция Т-лимфоцитов и регуляция иммуногенеза, имеет огромное значение в развитии, регенерации и поддержании реакций как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы. Интерес к этому органу повысился после того, как из тимуса был выделен целый ряд биологически активных веществ и доказана их роль в регуляции созревания и функционирования Т-системы иммунитета, а также в жизнедеятельности всего организма [1-7].

Summary

Data concerning immunobiological properties and application of some well-known preparations of thymus origin is discussed in this paper. Thymus preparations, such as thymosins, thymulin, thymopoietin, thymulin and other are widely used in clinical practice as immunomodulating agents able to enhance the immune response declined during many diseases. Information about acknowledged native thymic immunomodulator tactivin is not mentioned because the review concerning tactivin was published in the journal «Immunology, allergology, infectology», 2007, №4.

Key words

Thymus preparations, immunobiological properties, clinical application, immunocorrection.

Важнейшим этапом в изучении тимуса явилось доказательство того, что ряд заболеваний, классифицируемых как иммунодефицитные состояния, а также некоторые злокачественные опухоли, сопровождаются его дисфункцией [8, 9]. Достигнутый положительный, но временный эффект после пересадки тимуса или его фрагментов при синдроме Ди Джорджи, а также после пересадки единого блока тимус-грудина при атаксии-телеангиэктазии [10, 11] указал на необходимость замены пересадки тимуса введением экстрактов ткани этого органа. Эти исследования послужили началом бурного изучения иммунобиологических свойств пепти-

дов и полипептидов тимуса с целью их возможного клинического применения.

К настоящему времени в разных лабораториях мира получен целый ряд препаратов, которые отнесены к тимическим гуморальным факторам в основном полипептидной и пептидной природы. В обзоре представлены данные о наиболее изученных с клинической точки зрения иммуностимулирующих препаратах тимуса, но не приведены сведения о препарате тимуса – тимозине, так как в журнале «Имунопатология, аллергология, инфектология» за 2007 год, №4 опубликована о нем обзорная статья.

Тимозины

Фракция 5 тимозина. Исследования семейства тимозинов были начаты в конце семидесятых годов, когда с целью восстановления иммунологических функций у животных, лишенных тимуса или со сниженным иммунитетом. Из тимуса крупного рогатого скота был выделен препарат, названный тимозин фракция 5 (ТФ5) [12].

С физико-химической точки зрения ТФ5 представляет собой гетерогенную смесь полипептидов с молекулярной массой от 1 до 17 кДа [13]. Экспериментальные испытания указали на его терапевтический эффект. Но в клинике препарат ТФ5 не нашел широкого применения, так как является гетерогенным и не имеет точно расшифрованной химической структуры. В связи с этим повысился интерес к изучению структуры и свойств отдельных иммуноактивных пептидов, входящих в состав ТФ5.

Из фракции ТФ5 получен ряд молекул, которые обладают функциональной гетерогенностью. Изучению их роли в иммунитете и участия в механизме действия факторов роста, цитокинов и гормонов посвящено много работ [14-16]. Некоторые тимозины обладают важными с клинической точки зрения свойствами [17-25].

Тимозин альфа-1 (Т-альфа-1). Первой молекулой, выделенной из ТФ5, был Т-альфа-1. Изучены физико-химические свойства этого пептида, аминокислотный состав и последовательность, осуществлен его синтез [26-28].

Он является иммуностимулятором и обладает важными преимуществами перед другими модуляторами иммунного ответа (интерлейкинами и интерферонами), благодаря своей низкой токсичности. Т-альфа-1 индуцирует дифференцировку лимфоцитов, повышает

ответ на митогены и усиливает продукцию антител ко многим цитокинам, например интерферонам (ИФ) и интерлейкинам (ИЛ) – ИЛ-3, ИЛ-4, усиливает экспрессию рецепторов к цитокинам и активность естественных киллерных клеток [29-31]. Т-альфа-1 – пептид, обнаруживающийся не только в тимусе, но и в других тканях; он не является истинным гормоном тимуса. Считается, что Т-альфа-1 участвует во внутриклеточном сигнальном процессе, связанном с ростом и дифференцировкой Т-клеток, оказывая влияние на различные функции Т-лимфоцитов, а также макрофагов и дендритных клеток [32-35].

В экспериментах показано, что Т-альфа-1 стимулирует миграцию эндотелиальных клеток, ангиогенез и способствует заживлению ран, усиливает морфологическую дифференцировку эндотелиальных клеток и является мощным хемоаттрактантом для эндотелиальных клеток и моноцитов *in vitro* [36].

Введение Т-альфа-1 мышам, больным Т-клеточной лимфомой, повышает противоопухолевую активность дендритных клеток, играющих важную роль в противоопухолевом иммунитете, что приводит к замедлению опухолевого роста и увеличению периода выживания больных животных [37].

В экспериментах было показано, что Т-альфа-1 восстанавливает показатели иммунитета у стареющих мышей и у животных, инволюция тимуса которых была индуцирована гидрокортизоном. Интересно отметить, что в этих же экспериментах рекомбинантные интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2) или их смесь не проявляли подобного эффекта [38].

В последнее время большой интерес возник к иммунологически активной смеси природных цитокинов, получившей название IRX-2. В связи с этим был создан комплекс Т-альфа-1 и IRX-2, названный «IRX-3» [39]. Показано, что IRX-3 увеличивает количество CD(45)RA(+) клеток, то есть влияет на выработку Т-лимфоцитов у онкологических больных, а следовательно, может использоваться для повышения эффективности иммунотерапии в онкологии. Выяснилось, что Т-альфа-1 вносит большой вклад в активность препарата IRX-3. Проллиферативные ответы Т-клеток селезенки и тимуса на все митогены и цитокины значительно повышаются под воздействием IRX-3 [40,41].

Клиническое использование Т-альфа-1. Предварительные клинические исследования свиде-

тельствуют в пользу возможности применения Т-альфа-1 в разнообразных областях медицины, например при лечении аутоиммунных, онкологических заболеваний (немелкоклеточный рак легкого, меланома), гепатита С, при противогриппозной вакцинации и т.д. Особенно выраженный эффект достигается у пожилых людей [42].

При ВИЧ инфекции иммунный ответ также нуждается в восстановлении, и поэтому целесообразно использовать методы иммуностимулирующей терапии. Показано, что у больных СПИДом после лечения различными комбинациями азатиоприна, интерферона и Т-альфа-1 отмечалось повышение количества CD4⁺ клеток [43].

Обнаружено, что повышенный уровень Т-альфа-1 в плазме человека служит индикатором увеличения пролиферации клеток, что в свою очередь может свидетельствовать о наличии онкологического заболевания. Увеличение уровня данного тимического пептида в крови больных раком желудка, а также раком молочной железы коррелировало с агрессивным характером течения заболевания и наличием метастазов [44, 45].

Противоопухолевое действие Т-альфа-1. Изучение молекулярного механизма действия Т-альфа-1 показало, что он влияет на многие этапы противоопухолевого процесса, в том числе на эффекторные клетки и на опухолевые клетки-мишени. Т-альфа-1 способен усиливать действие цитокинов и снижать уровень гематологической токсичности цитотоксических терапевтических препаратов (циклофосфамида, 5-флуороурацила, декарбазина). Препарат одобрен в качестве адьюванта при противогриппозной вакцинации, для использования во время химиотерапии различных форм рака и в комбинации с ИФ-альфа для лечения вирусных гепатитов [46-50].

Т-альфа-1 при лечении вирусных гепатитов. Эффективность Т-альфа-1 доказана при лечении хронического гепатита В [51-53]. Одна из схем применения препарата следующая: 0,8 мг или 1.6 мг в виде инъекций 6 раз в неделю в течение 2 недель, затем – 2 раза в неделю на протяжении 22 недель. Показано, что 24-недельный курс препарата положительно влияет на течение данного заболевания [54, 55]. Отмечено, что после иммунотерапии Т-альфа-1 более чем у 33% больных гепатитом В сывороточная ДНК вируса гепатита В исчезает и происходит НВе-АГ сероконверсия. В контрольной

группе подобные изменения отмечаются только у 8,3% больных [56].

На основе природного тимозина-альфа-1 созданы синтетические препараты: Zadaxin, Thymosin alpha 1, Thymalfasin [41, 49, 57-58].

Протимозин альфа. Протимозин альфа (Про-Т-альфа), является молекулой предшественницей Т-альфа-1, состоит из 109 аминокислотных остатков и экспрессируется в разных типах клеток. Эта молекула играет важную роль в функционировании клеточных ядер, участвует в процессе ремодуляции ядерного хроматина [59-62]. Про-Т-альфа широко распространен у позвоночных, особенно высоки концентрации этого пептида в кортикальной зоне тимуса и в сыворотке крови. Про-Т-альфа локализуется как в ядре, так и в цитоплазме клеток [59, 63].

Про-Т-альфа является эндогенным пептидом, из которого в результате протеолитической модификации при участии лизосомального фермента аспарагинил эндопептидазы (легумин) образуются Т-альфа-1 и Т-альфа-11, обладающие иммуностимулирующими свойствами [64]. Осуществлен синтез полной молекулы Про-Т-альфа мышцей (110 аминокислотных остатков) [65].

Описаны многочисленные эффекты Про-Т-альфа *in vitro*, например, усиление активности естественных киллерных клеток; повышение противоопухолевой активности моноцитов больных меланомой; увеличение пролиферативных ответов Т-клеток на растворимые антигены; усиление защитных реакций организма, зараженного *S.albicans*; восстановление количества лимфоцитов периферической крови больных раком толстого кишечника и др. К настоящему времени лекарственного препарата на основе про-Т-альфа еще не создано, хотя многие считают его наиболее перспективным тимическим пептидом [66-70].

Другие альфа тимозины. Наиболее изученными представителями пептидов, выделенных из ТФ5 и отнесенных в группу альфа, являются тимозины альфа-5 и альфа-7 [13]. С точки зрения иммунологических свойств тимозин альфа-5 не представляет большого интереса. Тимозин альфа-7 проявляет активность в тестах индукции гемопоэза и восстанавливает функции супрессорных Т-клеток [12]. Работы по исследованию функций этих пептидов и их применению не получили продолжения.

Бета тимозины. Бета-тимозины (Т-бета) представляют собой группу пептидов с моле-

кулярной массой около 5 кДа и рI от 5 до 7. Первоначально их считали гормонами тимуса, затем они были обнаружены в различных тканях и органах разных видов животных. Изменения в экспрессии Т-бета связаны с дифференцировкой клеток. Повышение их экспрессии и синтеза может способствовать развитию метастазов за счет увеличения подвижности клеток. Т-бета были выявлены в высоких концентрациях практически во всех типах клеток как основные внутриклеточные пептиды, секвенирующие G-актин. Т-бета связывают мономерный актин и выступают в роли буфера для актина, предотвращая полимеризацию в актиновые нити, но при этом снабжают пулом актиновых мономеров в тех случаях, когда клетка нуждается в этом [12, 13, 71-80].

Первым в группе Т-бета был выделен Т-бета-1 - полипептид, состоящий из 74 аминокислот с молекулярной массой 8451 Да. Оказалось, что аминокислотные последовательности Т-бета-1, убиквитина и определенного участка ядерного хромосомного белка А 24 идентичны, на основании чего был сделан вывод о том, что Т-бета-1 является продуктом деградации ядерного хромосомного белка А 24 [81-82].

Т-бета-1 не играет важной роли в созревании и дифференцировке Т-клеток, так как не проявляет активности ни в одном из тестов, в которых были активны ТФ5 и другие пептиды тимуса [13]. Это относится и к Т-бета-3, хотя в эксперименте данный пептид влияет на гемопоэтические стволовые клетки, способствуя их созреванию и преобразованию в тимоциты [12]. Сведений о клиническом использовании Т-бета-1 и Т-бета-3 не имеется.

Т-бета-8 и Т-бета-9 имеют структурное сходство с Т-бета-4 [83-86]. Аминокислотная последовательность и структура Т-бета-8 и Т-бета-9 определена, осуществлен твердофазный синтез Т-бета-9 [87,88]. Возможно, бета-9 тимозин является природной молекулой, из которой в процессе разделения образуется бета-8 тимозин. Т-бета-9 активен в тестах усиления продукции ИФ-гамма лимфоцитами пупочного протока, стимулирует продукцию ИЛ-2 и фактора некроза опухоли. В настоящее время эти пептиды тимуса представляют только научный, но не практический интерес [83].

Из группы бета тимозинов в настоящее время только Т-бета-4 может иметь перспективу клинического применения. Т-бета-4, сходный по структуре и влиянию на процесс гемопоэза с Т-бета-3, имеет молекулярную

массу 5250 Да, рI 5,1 [12, 89, 90] и выявляется в плазме крови. Для этого пептида, его аналогов и фрагментов характерны такие свойства, как индукция синтеза металлопротеиназы, повышение хемотаксиса, ангиогенеза и подавление воспаления, а также подавление пролиферации костномозговых стволовых клеток. Т-бета-4 обладает рядом привлекательных, с клинической точки зрения, свойствами. Например, он повышает синтез ИФ лимфоцитами, стимулирует продукцию ИЛ-2 и ФНО, обладает противоапоптозным действием на эпителиальные клетки, находящиеся в условиях стресса [91-95]. Т-бета-4 ускоряет заживление ран, усиливая ангиогенез и миграцию клеток. В настоящее время он проходит клинические испытания с целью ускорения процесса заживления ран [96].

Т-бета-10 кроме способности секвенировать мономеры мышечного белка актина обладает противоопухолевым действием, стимулируя апоптоз опухолевых клеток при раке яичника [97-99]. Гиперэкспрессия Т-бета-10 обнаружена в трансформированных клетках щитовидной железы крыс и клетках карциномы щитовидной железы человека. Выявление уровня содержания Т-бета-10 или степени экспрессии гена этого пептида в тканях щитовидной железы может явиться ценным методом диагностики гиперпролиферативных нарушений щитовидной железы человека [100, 101].

Т-бета-11 был выделен из печени форели и оказался гомологичным Т-бета-4. Его биологические свойства изучаются [102].

Тимулин

Тимулин (сывороточный тимический фактор) – пептид тимуса, имеющий молекулярную массу 857 Да и рI 7,5, состоящий из 9 аминокислотных остатков, синтезируемый тимическими эпителиальными клетками, проявляющий биологическую активность только в том случае, если содержит в своей молекуле цинк. Первоначально был выделен из крови свиньи, а позднее – из сыворотки крови человека. Доказано, что тимулин входит в состав фракции 5 тимозина. Имеется синтетический аналог природного пептида [103-106].

Тимулин индуцирует дифференцировку Т-клеток и усиливает ряд функций субпопуляций Т-клеток в норме и при иммунодефицитных состояниях. Тимулин синтезируется в тимусе в виде высокомолекулярного предшественника и

выявляется в сыворотке животных и человека различными методами [103, 107].

Тимулин является уникальным пептидом тимуса, и по всем критериям соответствует понятию «гормон». Его роль в эндокринологии тимуса детально изучена [108-110]. Секреция тимулина субпопуляцией тимических эпителиальных клеток контролируется сложным механизмом с участием других гормонов (пролактина, гормона роста, адренокортикотропного гормона, тироксина, бета-эндорфина и др.) и снижается в крови при многих заболеваниях, а также с возрастом у животных и человека [111-115].

Так как в состав функционально активного тимулина входит цинк, то уровень тимулина зависит в первую очередь от этого металла. Значительное снижение уровня тимулина часто является следствием нехватки цинка, а введение в рацион повышенного количества цинка восстанавливает уровень тимулина, хотя количество цинка в плазме крови остается на том же уровне. Предложено использовать показатель уровня тимулина биомаркером для оценки статуса цинка в организме [116-119].

Обнаружено, что при многих заболеваниях, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями (болезнь Крона, острая лимфобластная лейкемия, глаукома) отмечается снижение активности тимулина и количества цинка в крови, а у больных, страдающих тяжелой миастенией, наблюдается увеличение содержания и цинка, и тимулина [120-122].

Уровень тимулина в сыворотке животных и человека зависит также от различных микроэлементов (селена, витамина Е), тиреоидных гормонов, токсических элементов (ртути, свинца) и других, и определяется в плазме крови с точностью до 0,5 пкг различными методами, в том числе радиоиммунным методом и с помощью электрофореза [123-126].

Детально изучено изменение уровня тимулина в крови здоровых людей, начиная с первых дней жизни и до старости (80 лет). Тимулин выявляется сразу после рождения ребенка, затем постепенно его уровень повышается, достигая максимума в возрасте 5 – 10 лет. Начиная с пубертатного периода, уровень тимулина в сыворотке крови постепенно падает, достигая наиболее низких значений в возрасте 35 - 36 лет и остается на этом уровне без изменений до конца жизни человека [127].

Тимулин, кроме известного для всех тимических препаратов влияния на процессы со-

зревания и функционирования Т-клеток, оказывает действие и на макрофагально-фагоцитарную систему, функции естественных киллерных клеток и другие параметры иммунной системы. Его воздействие на эндокринную и нервную систему происходит посредством регуляции секреции адренокортикоидного гормона, лютеинизирующего гормона и пролактина, а также других гормонов [128-132]. В свою очередь, синтез тимулина зависит от нейроэндокринной системы, а сам он играет важную роль гипофизарно-тимических связях [133].

В последнее время проявляется большой интерес к возможности использования данного иммуномодулирующего препарата в клинике [134, 135]. В экспериментах показана эффективность тимулина в лечении ревматоидного артрита и гиперальгезии [136-139]. Доказано нейропротекторное влияние тимулина на центральную нервную систему, его способность снижать болевые ощущения (анальгетические свойства) при локальном и внутривенном введении. Тимулин действует непосредственно на афферентные нервные окончания и оказывает влияние на синтез простагландина Е. Предполагают, что в будущем можно будет использовать данный тимический гормон в качестве анальгетика и противовоспалительного препарата [140].

Сообщается о разработках по созданию синтетического гена тимулина [141]. Показано, что тимулин способствует снижению токсического действия некоторых химических веществ на организм человека, например, свинца, что имеет очень большое значение для создания противотоксических препаратов [142]. Доказано, что тимулин проявляет противоопухолевое действие, снижает интоксикацию, вызванную химиотерапией при комплексном лечении опухолей, предотвращает нефротоксический эффект некоторых препаратов, снижает степень развития острой болезни трансплантат против хозяина и т.д. [143-145].

Тимический гуморальный фактор (ТГФ)

ТГФ – тимический экстракт, состоящий из полипептидных и пептидных компонентов с молекулярной массой от 0,6 до 5 кДа. ТГФ влияет на дифференцировку протимоцитов и восстановление показателей клеточного иммунитета у больных с первичными иммунодефицитными заболеваниями [146-148].

Методами хроматографии из ТГФ выделен октапептид - ТГФ-гамма-2. ТГФ и ТГФ-гам-

ма-2 обладают общими свойствами, а именно, стимулируют гемопоэтические клетки-предшественники, способствуя созреванию и дифференцировке Т-клеток, повышают пролиферацию лимфоцитов и продукцию ИЛ-2 клетками селезенки неонатально тимэктомизированных мышей или лимфоцитами больных со сниженным иммунитетом [63, 112, 149].

ТГФ-гамма-2 в настоящее время интенсивно изучается, так как на него возлагаются большие надежды с точки зрения создания иммунотерапевтического препарата. Доказано противовирусное влияние ТГФ-гамма-2 *in vivo* которое проявляется в замедлении развития цитомегаловирусной инфекции у мышей и повышении продукции ИЛ-2 и ФНО-альфа в мононуклеарных клетках периферической крови больных гепатитом В. Кроме этого, ТГФ-гамма-2 восстанавливает иммунный ответ и снижает метастазирование у мышей с опухолями [150, 151].

Клинические испытания указывают на то, что ТГФ-гамма-2 обладает противоопухолевым действием, повышает иммунный статус у больных с заболеваниями, сопровождающимися снижением иммунитета [149, 152-155].

Введение ТГФ-гамма-2 вместе с зидовудином, снижает количество оппортунистических инфекций у больных с ВИЧ инфекцией, ранее невосприимчивых к традиционной терапии и увеличивает время выживаемости этих больных [156].

Применение ТГФ-гамма-2 для лечения хронического гепатита D у взрослых оказалось эффективным в сочетании с противовирусными препаратами [157].

Исследуется не только ТГФ-гамма-2, но и девять его синтетических аналогов, которые отличаются друг от друга по положению одного из аминокислотных остатков. При этом выявляются наиболее активные пептиды, влияющие на пролиферацию Т-лимфоцитов больных урологическими заболеваниями в разных тест-системах. Эти исследования могут привести к созданию наиболее эффективных терапевтических иммуномодулирующих средств для определенных заболеваний [65, 158, 159].

Имеются сведения о том, что тимический гуморальный фактор наряду с другими тимическими пептидами оказывает влияние на центральную нервную систему, что может также иметь большое практическое значение [160].

Тимопозтин

Тимопозтин (ТР) – был впервые выделен из тимуса крупного рогатого скота. Выделено две формы: ТР-I и ТР-II, которые различаются аминокислотными остатками в положениях 1, 43 и 2, 43. Молекулярная масса – 5,56 кДа, рI-5,5. Молекулы состоят из 49 аминокислотных остатков. Методом иммунофлуоресценции доказано присутствие ТР в тимусе [161-163].

ТР выявляется в тимоцитах, эпителиальных клетках тимуса, коже, первичных и вторичных лимфатических тканях и нелимфоидных тканях (поперечно-полосатая мышечная ткань, ткани сердца, тонкого кишечника и мозжечка). Известна и описана роль ТР в процессе регуляции дифференцировки тимоцитов, пролиферации человеческих эмбриональных клеток тимуса, зрелых Т-клеток. Биологическая активность ТР сосредоточена в пентапептиде, соответствующем аминокислотам 32 – 36, который назван тимопентином (ТР-5) [164-166].

На основе ТР-5 недавно создан флуоресцентный зонд для исследования рецептора к ТР-5 на различных клетках (лимфоидные клетки, клетки линии MOLT-4 и др.) [167].

Установлена роль ТР-5 в повышении устойчивости к различным инфекционным заболеваниям, что явилось основанием для его клинического применения [168]. Доказана эффективность не только внутримышечного способа введения ТР-5, но интраназального. В опытах на крысах с подавленным иммунным ответом ТР-5 повышал как биохимические так и иммунные показатели, оказывал иммуномодулирующий эффект. Для клинического применения в будущем возможен аэрозольный способ введения препарата [169]. ТР и ТР-5 входят в число тех пептидов тимуса, которые осуществляют взаимосвязь между иммунной и нервной системами, влияя на центральную нервную систему, что очень важно с точки зрения их клинического использования, например при нарушениях нервно-мышечной проводимости при таких заболеваниях, как тяжелая миастения [160, 170].

ТР-5 является одним из немногих тимических пептидов, одобренных в качестве лекарственного препарата для лечения заболеваний, сопровождающихся снижением иммунитета, инфекционных заболеваний, а также при первичных иммунодефицитах. При атопической экземе в различных испытаниях ТР-5 также оказался безопасным и эффектив-

ным препаратом и положительно влиял на клинические показатели [171-173].

ТР-5 рассматривается как потенциальный препарат при химиотерапии лейкемии. Показана эффективность ТР-5 при лечении онкологических заболеваний, в частности меланомы, рака головы и груди [154,174-176]. Показано, что химиотерапия с повышенными дозами препаратов может вполне безопасно и эффективно применяться при лечении больных раком груди, желудка и мелкоклеточным раком легкого в том случае, если ТР-5 используется в качестве поддерживающей терапии [177]. ТР-5 испытывается в сочетании с другими препаратами для лечения хронического гепатита В [178, 179] и больных психическими заболеваниями, сопровождающимися депрессией [180].

ТР-5 имеет недостаток, заключающийся в очень непродолжительном сроке полужизни в плазме. Хорошие результаты по удлинению срока полужизни ТР-5 в плазме крови были достигнуты при использовании липосом или при введении ТР-5 в микросферы из полимерного матрикса [181-183].

Для целенаправленной доставки ТР-5 к клеткам-мишеням разработаны наночастицы (диаметр около 110 нм). Пероральное введение крысам с иммунодефицитным состоянием ТР-5 в составе наночастиц оказалось в 2,5 раза более эффективным, чем введение просто ТР-5 [184-186].

Несмотря на все терапевтические преимущества ТР-5, он до сих пор не нашел широкого применения в клинике. Это очень странно, если учесть, что классическое, традиционное лечение заболеваний, при которых ТР-5 может быть эффективно использован, имеет много нежелательных побочных эффектов.

Тимостимулин

Тимостимулин (ТС) – экстракт, выделенный из тимуса теленка с молекулярной массой около 10 кДа [187]. ТС влияет на созревание и дифференцировку Т-клеток, способствует повышению их функциональной активности; особо отмечается его влияние на хелперные Т-клетки и противоопухолевый эффект в моделях на животных-опухоленосителях [188].

Доказана тимическая природа ТС. Ключевую роль в его синтезе, так же как и в онтогенезе всего тимуса, играет нейроэндокринная система, а именно, гипофиз [189]. ТС обладает рядом иммунорегуляторных свойств, сти-

мулируя гемопоэз, а также функциональную активность Т-лимфоцитов [190,191].

Первые положительные результаты применения ТС в клинике были получены в конце 70-х годов 20-го века у больных с первичными иммунодефицитными заболеваниями, а также при вирусных, инфекционных, онкологических, аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся снижением иммунитета [188].

Применение тимостимулина в комплексной терапии различных заболеваний повышает эффективность лечения, усиливает действие многих лекарств, например антибиотиков [192, 193].

Препарат с успехом применяли при лечении атопического дерматита, при химиотерапевтическом лечении больных карциномой головы – шеи, а также при включении тимостимулина в комплексную терапию хронических обструктивных заболеваний легких [194-197]. Обнаружено, что *in vitro* ТС повышает естественную цитотоксическую активность у больных раком груди, получающих химиотерапевтические препараты [198]. Показано, что ТС сам по себе индуцирует регрессию опухоли примерно у 50% больных гепатоцеллюлярным раком. Предполагают, что это происходит за счет активации клеток Купфера и последующей секреции ФНО-альфа. Эти и другие исследования легли в основу клинических испытаний [199, 200].

Тимический фактор X (TFX)

TFX – тимический экстракт, выделенный из тимуса теленка в Польше. Препарат представляет собой водный экстракт ювенильного тимуса теленка и является смесью полипептидов с максимальной молекулярной массой 4,2 кДа. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали влияние TFX на процессы созревания Т-клеток, а также на функции зрелых Т-лимфоцитов [201, 202].

TFX повышает бактерицидную активность полиморфноядерных нейтрофилов у истощенных вследствие недоедания детей, восстанавливая иммунный ответ [203].

Имеются данные о применении TFX по отдельности или в комбинации с другими препаратами в качестве дополнительного к стандартной терапии средства, при лечении больных с тяжелыми ожогами. Наилучшие результаты были получены при комплексной терапии: повышался уровень выживаемости больных и сокращался период заживления поверхностных и глубоких ран [204].

Предварительные испытания, проведенные на больных с лейкопенией, хроническими рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей, герпетическими инфекциями, острым и хроническим гепатитом, ревматоидным артритом, псориазом, склеродермией, рецидивирующим стоматитом, первичным раком легкого, лимфогранулематозом, раком кишечника, хронической аутоиммунной гемолитической анемией, указали на положительный клинический эффект препарата [202, 205–207].

Рандомизированные клинические испытания препарата в комплексной терапии больных миокардитом и кардиомиопатией на 180 больных (в дозе 10 мг 3 раза в неделю в течение 2 месяцев), доказали его эффективность [208].

Учитывая отсутствие побочных эффектов, ТФХ рекомендуется использовать для профилактики и иммунотерапии различных заболеваний. Как и при любой другой заместительной терапии его следует использовать постоянно в виде повторных терапевтических циклов, особенно у людей с хроническими заболеваниями, сопровождающимися снижением показателей иммунитета [202].

Тимомодулин

Тимомодулин содержит низкомолекулярные пептиды с молекулярной массой от 1 до 10 кДа; в системах *in vitro* и *in vivo* влияет на процессы созревания Т-клеток, а также на функции зрелых Т-, В- лимфоцитов и макрофагов. Таким образом, кроме специфических свойств, присущих тимическим пептидам, он также активизирует механизм неспецифической защиты организма, что повышает устойчивость организма к инфекциям.

Имеются данные о том, что иммунотерапия тимомодулином эффективна не только в качестве поддерживающего лечения у людей со сниженным иммунитетом (лекарственная иммуносупрессия, инфекции), но и в качестве превентивного подхода к лечению больных с частыми инфекционными заболеваниями для противодействия иммуносупрессорным влияниям патогенных факторов. Препарат не обладает мутагенным или токсическим действием, может применяться перорально [209–211].

Тималин

Тималин – полипептидный комплекс, выделенный из тимуса крупного рогатого скота с молекулярной массой ниже 10 кДа. В экспери-

ментах этот биорегулятор значительно снижает частоту возникновения злокачественных опухолей как у интактных животных, так и у облученных или зараженных канцерогенами животных, проявляет выраженный анти-атеросклеротический эффект в экспериментах на кроликах с гиперлипидемией.

Тималин официально разрешен к применению в качестве иммуномодулятора при вирусных и бактериальных инфекциях, заболеваниях костей и мягких тканей, нарушениях регенеративных процессов, бронхиальной астме, состояниях, сопровождающихся гипопункцией тимуса и др.

Для взрослых рекомендовано применение по 5–20 мг ежедневно в течение 3–10 дней; детям, в зависимости от возраста – от 1 до 3,5 мг препарата 3–10 дней подряд. Повторные курсы при необходимости проводятся через 1–6 месяцев.

Исследование геропротективного эффекта тималина на пожилых людях в течение 6–8 лет показали, что он нормализует основные функции организма человека: улучшаются показатели сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной и нервной систем, метаболизма. В группе пациентов, получавших тималин, частота случаев острых респираторных заболеваний снизилась в 2 – 2,4 раза, уменьшилось количество проявлений ишемической болезни сердца, гипертонии, деформирующего остеоартрита и остеопороза по сравнению с контролем. Смертность в группе людей, получавших тималин, снизилась в 2 – 2,1 раза. Таким образом, тималин обладает высоким геропротективным эффектом у людей старше 60 лет как сам по себе, так и в комплексном использовании [212, 213]. Тималин применяют в комплексной терапии ряда заболеваний, в том числе онкологических [214, 215].

Тимоген

Из экстракта тимуса, а затем из гетерогенного препарата тимуса тималина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в обращенной фазе был выделен триптофан-содержащий дипептид L-Glu-L-Trp. Дипептид проявлял высокую биологическую активность в моделях стимулирования угнетенного (радиацией или химиотерапией) иммунитета [216].

Осуществлен синтез дипептида, создан фармацевтический препарат, получивший название тимоген. Препарат активизирует про-

цессы дифференцировки Т-клеток и распознавания Т-клетками антигенов Главного комплекса гистосовместимости, вызывает изменение синтеза внутриклеточных циклических нуклеотидов, активирует хемотаксис и фагоцитоз, осуществляемый нейтрофилами. В эксперименте тимоген снижает частоту возникновения опухолевых заболеваний [217, 218].

Проводятся клинические испытания тимогена при комплексной терапии ряда заболеваний, например таких как: заболевания щитовидной железы, онкологические заболевания, остеомиелит, острый панкреатит [219-222].

Имунофан

Синтетический пептид имунофан представляет собой гексапептид Arg-alpha-Asp-Lys-Val-Tyr-Arg, который соответствует аминокислотной последовательности тимического пептида тимопоэтина в положениях 32-37. Препарат повышает активность эндогенных антиоксидантов, активирует детоксицирующую антиоксидантную систему организма, повышает продукцию противовирусных антител, активность нейтрофилов. Имунофан используют в терапии инфекционных и неинфекционных заболе-

ваний, а также в комплексной терапии онкологических заболеваний для снятия симптомов интоксикации после облучения и химиотерапии [223-225].

Заключение

Тимические иммунотропные препараты быстрыми темпами входят в арсенал лечебных мероприятий при различных заболеваниях. Число открытых и идентифицированных иммунорегуляторных пептидов возрастает. Одновременно с этим выявляются новые субпопуляции лимфоцитов и других клеток, принимающих участие в поддержании иммунного гомеостаза. Получены новые данные о взаимосвязи иммунной, эндокринной и нервной систем, а также об общих свойствах молекул, регулирующих функции этих систем. Все это способствует ускорению работ по изучению физико-химических свойств, структуры и биологической активности иммуноактивных молекул тимуса, что приведет к созданию точно-адресованных иммунотропных молекул, способных выполнять определенную «работу» по восстановлению нарушенных иммунологических функций организма.

Литература

1. Arion V. Ya. "Thymic Peptides and Immunoregulators with Special Reference to Tactivin" Harwood Acad. Publ. 1989: 1-57.
2. Петров Р.В. Достижения и задачи современной иммунологии. Иммунология. 1980;1: 6-10.
3. Петров Р.В. Роль гормонов и медиаторов в функционировании иммунной системы. Вестник АМН СССР. 1980; 8: 8-11.
4. Syder O. Thymocyte growth factor: a progression growth factor for cycling immature cortical thymocytes. Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. 1985;8(3-4):235-246.
5. Wara D.W. Thymic hormones and the immune system..Adv. Pediatr. 1981; 28:229-270.
6. White A., Goldstein A.L. The endocrine role of the thymus and its hormone, thymosin, in the regulation of the growth and maturation of host immunological competence. Adv. Metab. Disord. 1975; 8: 359-374.
7. Goldstein A.L., Badamchian M. Thymosins: chemistry and biological properties in health and disease. Expert Opin. Biol. Ther. 2004; 4(4): 559-573.
8. Лопухин Ю.М. Клинический опыт коррекции иммунной системы активным фактором тимуса (Тактивин). В кн. Итоги науки и техники. Сер. Иммунология. М., ВИНТИ. 1982; 10: 30-44.
9. Лопухин Ю.М., Петров Р.В., Махонова Л.А. и соавт. Обоснование иммунокоррекции у детей, больных лимфогранулематозом. Иммунология.1986;2:50-53
10. Лопухин Ю.М., Петров Р.В. Вестник АМН СССР. 1974; 3: 35-42.
11. Лопухин Ю.М., Петров Р.В., Ковальчук Л.В. Первичные иммунодефицитные заболевания человека. Архив патологии. 1977; 39 (6): 3-13.
12. Low T.L.K., Thurman G.B., Chincarini C., et al. Current status of thymosin research: evidence of a family of thymic factors that control T-cell maturation. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1979; 332: 33-48.
13. Low T.L., Goldstein A.L. Thymosin and other thymus hormones and their synthetic analogues. Springer Semin. Immunopathol. 1979; 2: 169-186.
14. Attia W.Y., Badamchian M., Goldstein A.L., et al. Thymosin stimulates interleukin-6 production from rat spleen cells in vitro. Immunopharmacology. 1993; 26 (2): 171-179.
15. Rebar R.W., Miyake A., Low T.L., et al. Thymosin stimulates secretion of luteinizing hormone-releasing factor. Science. 1981; 214 (4521): 669-671.
16. Spangelo B.L., Farrimond D.D., Thapa M., et al. Thymosin fraction 5 inhibits the proliferation of the rat neuroendocrine

- MMQ pituitary adenoma and C6 glioma cell lines in vitro. *Endocrinology*. 1998; 139(4): 2155-2162.
17. Haritos A.A., Caldarella J., Horecker B.L. Simultaneous isolation and determination of prothymosin alpha, parathymosin alpha, thymosin beta 4, and thymosin beta 10. *Anal. Biochem.* 1985; 144(2): 436-440.
18. Haritos A.A. Alpha-thymosins: relationships in structure, distribution, and function. *Isozymes. Curr. Top. Biol. Med. Res.* 1987; 14: 123-152.
19. Spangelo B.L., Hall N.R., Goldstein A.L. Biology and chemistry of thymosin peptides. Modulators of immunity and neuroendocrine circuits. *Ann. NY Acad. Sci.* 1987; 496: 196-204.
20. Ahmed A, Wong D.M., Thurman G.B., et al. T-lymphocyte maturation: cell surface markers and immune function induced by T-lymphocyte cell free products and thymosin polypeptides. *Ann. NY Acad. Sci.* 1979; 332: 81-94.
21. Naz R.K., Kaplan P., Badamchian M., et al. Effects of synthetic thymosin-alpha 1 and its analogs on fertilizability of human sperm: search for a biologically active, stable epitope. *Arch. Androl.* 1995; 35(1): 63-69.
22. Marshall Jr. G.D., Thurman G.B., Low T.L., et al. Thymosins: basic properties and clinical application in the treatment of immunodeficiency diseases and cancer. *Recent Results Cancer Res.* 1980; 75: 100-105.
23. Moody T.W. Thymosin-like peptides are present in lung cancer cell lines. *Ann. N Y Acad. Sci.* 1994; 31(739): 347-349.
24. Wu M.H., Low T.L. Distribution of thymic hormones in thymic tumors and myasthenic thymus. *Proc. Natl. Sci. Council. Repub. China B.* 1996; 20(1): 1-5.
25. Xu L., Hu Y.J., Hu B.P. Clinical observation of thymosin and anti-inflammation for treatment of juvenile recurrent parotitis. *Shanghai Kou Quang Yi Xue.* 2000; 9(2):122-123.
26. Low T.L., McClure J.E., Naylor P.H., et al. Isolation of thymosin alpha 1 from thymosin fraction 5 of different species by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 1983; 266: 533-544.
27. Goldstein A.L., Low T.L.K., McAdoo M., et al. Thymosin alpha 1: Isolation and sequence analysis of and immunologically active thymic peptide. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1977; 74(2): 725-729.
28. Wong T.W., Merrifield R.B. Solid-phase synthesis of thymosin alpha 1 using tert-butylloxycarbonylaminoacyl-4-(oxymethyl)phenylacetamidomethyl-resin. *Biochemistry.* 1980; 19(14): 3233-3238.
29. Goldstein A. Thymosin alpha 1: Chemistry, mechanism of action and clinical applications. In "Combination Therapies" (Eds. Goldstein A, Garaci E.), NY, Plenum Press. 1993: 39-48.
30. Yao W, Zhu Q, Yuan Y, et al. Thymosin alpha 1 improves severe acute pancreatitis in rats via regulation of peripheral T cell number and cytokine serum level. *J.Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22(11):1866-1871.
31. Pozo D., Guerrero J.M., Segura J.J., et al. Thymosin alpha 1 interacts with the VIP receptor-effector system in rat and mouse immunocompetent cells. *Immunopharmacology.* 1996; 34 (2-3): 113-123.
32. Oates K.K., Naylor P.H., Goldstein A.L. Localization of Thymosin alpha 1 production to thymic medullary epithelial cells by use of monoclonal antibodies. *Hybridoma.*1987;6(1): 47-59.
33. Turrini P, Aloe L. Evidence that endogenous thymosin alpha-1 is present in the rat central nervous system. *Neurochem. Int.* 1999; 35(6): 463-470.
34. Paul S, Sodhi A. Modulatory role of thymosin-alpha-1 in normal bone-marrow haematopoiesis and its effect on myelosuppression in T-cell lymphoma bearing mice. *Immunol. Lett.* 2002; 82(3):171-82.
35. Garaci E. Thymosin alpha1: a historical overview. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1112: 14-20.
36. Malinda K. .M., G.S.Sidhu, K.K.Banaudha, et al. Thymosin alpha 1 stimulates endothelial cell migration, angiogenesis and wound healing. *The Journal of Immunology.* 1998; 160: 1001-1006.
37. Shrivastava P, Singh S.M., Singh N. Effect of thymosin alpha 1 on the antitumor activity of tumor-associated macrophage-derived dendritic cells. *J.Biomed.Sci.*2004;11(5): 623-630.
38. Hadden J.W., Saha A.R., Sosa M., et al. Immunotherapy with natural interleukins and/or thymosin alpha 1 potently augments T lymphocyte responses of hydrocortisone-treated aged mice. *Int. J. Immunopharmacol.* 1997; 5: 3-8.
39. Naylor PH, Quadrini K, Garaci E, et al. Immunopharmacology of thymosin alpha1 and cytokine synergy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1112:235-344.
40. Hadden J.W. Immunodeficiency and cancer: prospects for correction. *Int. Immunopharmacol.* 2003; 3(8):1061-1071.
41. Hadden J.W., Verastegui E., Hadden E. IRX-2 and thymosin alpha1 (Zadaxin) increase T lymphocytes in T lymphocytopenic mice and humans. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1112: 245-255.
42. Garaci E, Favalli C, Pica F, et al. Thymosin alpha 1: from bench to bedside. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007;1112: 225-234.
43. Garaci E., Rocchi G., Perroni L., et al. Combination of treatment with zidovudin, thymosin alpha 1 and interferon alpha in human immunodeficiency virus infection. *Int. J. Clin. Lab. Res.* 1994; 24: 23-28.
44. Lourdes Loidi, Anxo Vidal, Juan B. Zalvide, et al. Development of ELISA to estimate thymosin a1, the N terminus of prothymosin a, in human tumors. *Clin.Chem.*1997;43:59-63.
45. Mitani M., Kuwabara Y., Kawamura H., et al. Significance of plasma thymosin alpha1 measurements in gastric cancer patients. *World J. Surg.* 2000; 24 (4): 455-458.
46. Garaci E., Pica F, Sinibaldi-Vallebona P, et al. Thymosin alpha 1 in combination with cytokines and chemotherapy for the treatment of cancer. *Int. Immunopharmacol.* 2003; 3(8): 1145-1150.
47. Garaci E., Mastino A, Favalli C. Enhanced immune response and antitumor immunity with combinations of biological response modifiers. *Bull. N.Y.Acad. Med.* 1989; 65 (1):111-119.
48. Salvati F, Rasi G., Portalone L., et al. Combined treatment with thymosin alpha 1 and low dose interferon-alpha after ifosfamide in non-small cell lung cancer: a phase-II controlled trial. *Anticancer Res.* 1996; 16(2): 1001-1004.
49. Billich A. Thymosin alpha 1. *SciClone Pharmaceuticals. Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2002; 3(5): 698-707.
50. Shuqun C., Mengchao W., Han C., et al. Combination transcatheter hepatic arterial chemoembolization thymosin alpha 1 on recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology,* 2004; 51(59): 144-147.
51. Borgia G., Gentile I. Treating chronic hepatitis B: today and tomorrow. *Curr. Med. Chem.* 2006; 13(23): 2839-2855.
52. ACT-HBV Asia-Pacific Steering Committee Members. Chronic hepatitis B: treatment alert. *Liver Int.* 2006; 26, Suppl. 2: 47-58.
53. Learned J. Hepatitis treatment update: new approvals, not much news. *Notes Undergr.* 1998-99; 38: 7-8.
54. Arase Y, Tsubota A, Suzuki Y., et al. A pilot study of thymosin alpha 1 therapy for chronic hepatitis B patients. *Intern. Med.* 2003; 42(10): 941-946.
55. Chien R.N., Liaw Y.F. Thymalphasin for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2004; 2(1): 9-16.

56. Horwitz D.L. Results of clinical trials of thymosin alpha 1 in chronic hepatitis B conducted in Taiwan, Singapore, Japan and Italy. In: "Thymic peptides in preclinical and medicine. An update". Munich, 1997: 162-167.
57. Sjogren M.H. Thymalfasin: an immune system enhancer for the treatment of liver disease. *J.Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 19 (12): S69-72.
58. Leung N. Treatment of chronic hepatitis B: case selection and duration therapy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 17(4): 409-414.
59. Haritos A.A., Goodall G.J., Horecker B.L. Prothymosin alpha and alpha 1-like peptides. *Methods Enzymol.* 1985;116: 255-265.
60. Haritos A.A., Tsolas O., Horecker B.L. Distribution of prothymosin alpha in rat tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1984; 81(5): 1391-1393.
61. Smith M.R. Prothymosin alpha: in search of a function. *Leuk. Lymphoma.* 1995; 18(3-4): 209-214.
62. Vareli K., Tsolas O., Frangou-Lazaridis M. Regulation of prothymosin alpha during the cell cycle. *Eur. J. Biochem.* 1996; 238(3): 799-806.
63. Cordero O.J., Nogueira M. Thymic hormones and peptides. In: "Encyclopedia of immunology". Academic Press, London. 1998: 2300-2304.
64. Sarandeses C.S., Covelo G., Diaz-Jullien C., et al. Prothymosin alpha is processed to thymosin alpha 1 and thymosin alpha 11 by a lysosomal asparaginyl endopeptidase. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(15): 13286-13293.
65. Abiko T., Sekino H. Synthesis of prothymosin alpha deduced from nucleotide sequence of the murine cDNA and its effect on the impaired T lymphocytes of uremic patients. *Biotechnol Ther.* 1993; 4 (3-4): 213-220.
66. Eckert K., Grunberg E., Immenschuh P., et al. Interleukin-2-activated killer cell activity in colorectal tumor patients: evaluation of in vitro effects by prothymosin alpha 1. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1997; 123(8): 420-428.
67. Naylor PH, Quadrini K, Garaci E, et al. Immunopharmacology of thymosin alpha 1 and cytokine synergy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1112:235-244.
68. Romani L, Bistoni F, Montagnoli C, et al. Thymosin alpha 1: an endogenous regulator of inflammation, immunity, and tolerance. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1112: 326-338.
69. Papamarcaki T., Tsolas O. Prothymosin alpha binds to histone H1 in vitro. *FEBS Lett.* 1994; 345(1): 71-75.
70. Sburlati A.R., De La Rosa A., Batey D.W., et al. Phosphorylation of human and bovine prothymosin alpha in vivo. *Biochemistry.* 1993; 32(17): 4587-4596.
71. Huff T., Muller C.S., Otto A.M., et al. beta-Thymosins, small acidic peptides with multiple functions. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2001; 33(3): 205-220.
72. Erickson-Viitanen S., Ruggieri S., Natalini P., et al. Distribution of thymosin beta 4 in vertebrate classes. *Arch. Biochem. Biophys.* 1983; 221(2): 570-576.
73. Goodall G.J., Morgan J.I., Horecker B.L. Thymosin beta 4 in cultured mammalian cell lines. *Arch. Biochem. Biophys.* 1983; 221(2): 598-601.
74. Horecker B.L., Erickson-Viitanen S., Hannappel E. Thymosin beta 4-like peptides. *Methods Enzymol.* 1985;116: 265-269.
75. Roth L.W., Bormann P., Wiederkehr C., et al. Beta-thymosin, a modulator of the actin cytoskeleton is increased in regenerating retinal ganglion cells. *Eur. J. Neurosci.* 1999; 1(10): 3488-3498.
76. Safer D., Chowrashi P.K. Beta-thymosins from marine invertebrates: primary structure and interaction with actin. *Cell Motil. Cytoskeleton.* 1997; 38(2): 163-171.
77. Stoeva S., Horger S., Voelter W. A novel beta-thymosin from the sea urchin: extending the phylogenetic distribution of beta-thymosins from mammals to echinoderms. *J. Pept. Sci.* 1997; 3(4): 282-290.
78. Jean C., Rieger K., Blanchoin L., et al. Interaction of G-actin with thymosin beta 4 and its variants thymosin beta 9 and thymosin beta met9. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 1994; 15(3): 278-286.
79. Nachmias V.T. Small actin-binding proteins: the beta-thymosin family. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 1993; 5(1): 56-62.
80. Reichert A., Heintz D., Echner H., et al. Identification of contact sites in the actin-thymosin beta 4 complex by distance-dependent thiol cross-linking. *J. Biol. Chem.* 1996; 271(3): 1301-1308.
81. Hunt L.T., Dayhoff M.O. Amino-terminal sequence identity of ubiquitin and the nonhistone component of nuclear protein A-24. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1977; 74: 650.
82. Schlesinger D.H., Goldstein A.L., Niall H.D. The complete amino acid sequence of ubiquitin, an adenylate cyclase stimulating polypeptide probably universal in living cells. *Biochemistry.* 1975; 14: 2214.
83. Hannappel E., Davoust S., Horecker B.L. Thymosins beta 8 and beta 9: two new peptides isolated from calf thymus homologous to thymosin beta 4. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 1982; 79(6): 1708-1711.
84. Hannappel E., Wartenberg F., Bustelo X.R. Isolation and characterization of thymosin beta 9 Met from pork spleen. *Arch. Biochem. Biophys.* 1989; 273(2): 396-402.
85. Mihelic M., Giebel W., Wei N.R., Hannappel E., et al. Immunohistochemical localization of thymosin beta 9 in bovine tissues. *Histochemistry.* 1990; 95(2): 175-178.
86. Mihelic M., Kalbacher H., Hannappel E., et al. MicroELISA method for the determination of thymosin beta 9 discriminating between thymosin beta 9 and the structurally closely related thymosin beta 4. *J. Immunol. Methods.* 1989; 122(1): 7-13.
87. Chandramouli N., Bhargava K.K., Incefy G.S., et al. Solid phase synthesis of thymosin beta 9. *Int. J. Pept. Protein Res.* 1986; 28(5): 536-541.
88. Stoll R., Voelter W., Holak T.A. Conformation of thymosin beta 9 in water/fluoroalcohol solution determined by NMR spectroscopy. *Biopolymers.* 1997; 41(6): 623-634.
89. Low T.L., Goldstein A.L. Chemical characterization of thymosin beta 4. *J. Biol. Chem.* 1982; 257(2):1000-1006.
90. Low T.L., Hu S.K., Goldstein A.L. Complete amino acid sequence of bovine thymosin beta 4: a thymic hormone that induces terminal deoxynucleotidyl transferase activity in thymocyte populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1981; 78(2): 1162-1166.
91. Huff T., Ballweber E., Humeny A., et al. Thymosin beta(4) serves as a glutamyl substrate of transglutaminase. Labeling with fluorescent dansylcadaverine does not abolish interaction with G-actin. *FEBS Lett.* 1999; 464(1-2):14-20.
92. Low T.L., Goldstein A.L. Thymosin beta 4. *Methods Enzymol.* 1985;116: 248-255.
93. Naylor P.H., McClure J.E., Spangelo B.L., et al. Immunochemical studies on thymosin: radioimmunoassay of thymosin beta 4. *Immunopharmacology.* 1984; 7(1): 9-16.
94. Weller F.E., Mutchnick M.G. Enzyme immunoassay measurement of thymosin beta4. *J. Immunoassay.* 1987; 8(2-3): 203-217.
95. Sosne G., Siddiqi A., Kyrpakus-Wheater M. Thymosin-beta 4 inhibits corneal epithelial cell apoptosis after ethanol exposure in vitro. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004; 45(4): 1095-1100.
96. Philip D., Goldstein A.L., Kleinman H.K. Thymosin beta4 promotes angiogenesis, wound healing and hair follicle development. *Mech. Ageing Dev.* 2004; 125(2): 113-115.

97. Yu F.X., Lin S.C., Morrison-Bogorad M., et al. Thymosin beta 10 and thymosin beta 4 are both actin monomer sequestering proteins. *J. Biol. Chem.* 1993; 268(1): 502-509.
98. Rho S.B., Lee K.W., Chun T., et al. The identification of apoptosis-related residues in human thymosin beta-10 by mutational analysis and computational modeling. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(40): 34003-34007.
99. Ruggieri S., Erickson-Viitanen S., Horecker B.L. Thymosin beta arg10, a major variant of thymosin beta 10 in rabbit tissues. *Arch. Biochem. Biophys.* 1983; 226(1): 388-392.
100. Chiapetta G., Pentimalli F., Monaco M., et al. Thymosin beta-10 gene expression as a possible tool in diagnosis of thyroid neoplasias. *Oncol. Rep.* 2004; 12(2): 239-243.
101. Erickson-Viitanen S., Ruggieri S., Natalini P., et al. Thymosin beta 10, a new analog of thymosin beta 4 in mammalian tissues. *Arch Biochem. Biophys.* 1983; 225(2): 407-413.
102. Erickson-Viitanen S., Horecker B.L. Thymosin beta 11: a peptide from trout liver homologous to thymosin beta 4. *Arch. Biochem. Biophys.* 1984; 233(2): 815-820.
103. Pleau J.-M., Dardenne M., Bach J.-F. The serum thymic factor (FTS). *Molec. Cellular Biochem.* 1981; 41: 67-72.
104. Dardenne M., Pleau J.M., Blouquit J.Y., et al. Characterization of facteur thymique serique (FTS) in the thymus. II. Direct demonstration of the presence of FTS in thymosin fraction V. *Clin. Exp. Immunol.* 1980; 42(3): 477-482.
105. Bach J.F., Dardenne M. Thymulin, a zinc-dependent hormone. *Med. Oncol. Tumor Pharmacother.* 1989; 6(1):25-29.
106. Dardenne M., Bach J.F. Functional biology of thymic hormones. In: "Thymus update. The microenvironment of the human thymus". London, 1988: 101-116.
107. Ohga Kazuhira, Incefy G.S., Kam-Fook Fok, et al. Radioimmunoassay for the thymic hormone serum factor (FTS). *J. Immunol. Methods.* 1983; 57: 171-184.
108. Coto J.A., Hadden E.M., Sauro M., et al. Interleukin 1 regulates secretion of zink-thymulin by thymic epithelial cells and its action on T-lymphocyte proliferation and nuclear protein kinase C. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1992; 89: 7752 - 7756.
109. Hadden J.W. Thymic involution. *Ann. NY Acad. Sci.* 1988; 830: 352-359.
110. Hadden J.W. Treatment of zink deficiency is an immunotherapy. *Int. J. Immunopharmacol.* 1995; 17: 697-701.
111. Bobro L.I., Grinevich Iu.A., Bendiug G.D. Changes in immunogenesis organs after thyroidectomy and hormonal correction in an experiment. *Arkh. Patol.* 2002; 64(5): 45-51.
112. Cordero O.J., Maurer H.R., Nogueira M. Novel approaches to immunotherapy using thymic peptides. *Immunol. Today.* 1997; 18: 10-13.
113. Incefy G.S., Pahwa S., Pahwa R., et al. Low circulating thymulin-like activity in children with AIDS and AIDS-related complex. *AIDS Res.* 1986; 2(2): 109-116.
114. Labunets A.F. Antigen-induced changes in the endocrine function of the thymus in CBA mice during aging: role of peptide factors released by the pineal gland. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2005; 139(6): 724-726.
115. Savino W., Smaniotta S., Binart N., et al. In vivo effects of growth hormone on thymic cells. *Ann. NY Acad. Sci.* 2003; 992: 179-185.
116. Mocchegiani E., Muzzioli M. Therapeutic application of zinc in human immunodeficiency virus against opportunistic infections. *J.Nutr.* 2000; 130(5S): 1424S-1431S.
117. Chen J., Qu N., Xia Y.M. Effect of zinc on thymulin level in mice. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2005; 34(4): 430-432.
118. Mocchegiani E, Santarelli L, Costarelli L, et al. Plasticity of neuroendocrine-thymus interactions during ontogeny and ageing: role of zinc and arginine. *Ageing Res. Rev.* 2006; 5(3): 281-309.
119. Prasad A.S. Zink: mechanisms of host defense. *J.Nutr.* 2007; 137 (5):1345-1349.
120. Consolini R., Calleri A, Legitimo A, et al. Immunological evaluation of patients with beta-thalassemia major. *Acta Haematol.* 2001; 105(1): 7-12.
121. Licastro F, Mocchegiani E., Fabris N., et al. Altered thymic endocrine activity along with impairments of peripheral zinc metabolism and T-lymphocyte population are associated with myasthenia gravis: a follow up study. *J. Neuroimmunol.* 1997; 77(2):153-160.
122. Nouredin B.N., Al-Haddad C.E., Bashshur Z., et al. Plasma thymulin and nerve growth factor levels in patients with primary open angle glaucoma and elevated intraocular pressure. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006; 244(6): 750-752.
123. Mukaida N., Morimoto T, Takanashi N., et al. Establishment of a sensitive radioimmunoassay for serum thymic factor with a special reference to extraction procedures. *J. Clin. Lab. Anal.* 1992; 6(1): 30-34.
124. Chang W.P., Combs G.F. Jr, Scanes C.G., et al. The effects of dietary vitamin E and selenium deficiencies on plasma thyroid and thymic hormone concentrations in the chicken. *Dev. Comp. Immunol.* 2005; 29(3): 265-273.
125. Martino M.G., Neri G., Apostoli P, et al. Reduced thymulin production during occupational exposure to lead. *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* 2005; 27(Suppl. 1): 68-72.
126. Santarelli L., Bracci M., Mocchegiani E. Influence of mercury on thymulin production: metallothioneins role. *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* 2005; 27(3): 335-338.
127. Consolini R, Legitimo A, Calleri A, et al. Distribution of age-related thymulin titres in normal subjects through the course of life. *Clin. Exp. Immunol.* 2000; 121(3):444-447.
128. Merlino P.G., Marsh J.A. Evidence for the direct action of thymulin on avian NK cells. *Dev. Comp. Immunol.* 2001; 25 (4): 337-343.
129. Orringer D.A., Staeheli P., Marsh J.A. The effects of thymulin on macrophage responsiveness to interferon-gamma. *Dev. Comp. Immunol.* 2002; 26(1): 95-102.
130. Goya R.G., Sosa Y.E., Brown O.A, et al. In vitro studies on the thymus-pituitary axis in young and old rats. *Ann. NY Acad. Sci.* 1994; 741: 108-112.
131. Hadley A.J., Rantle C. M., Buckingham J.C. Thymulin stimulates corticotropin release and cyclic nucleotide formation in the rat anterior pituitary gland. *Neuroimmunomodulation.* 1997; 4(2): 62-69.
132. Kinoshita Y., Hato F. Cellular and molecular interactions of thymus with endocrine organs and nervous system. *Neuroimmunomodulation.* 2005; 12(5): 314-320.
133. Goya RG, Brown OA, Dardenne M., et al. Thymulin and the neuroendocrine system. *Peptides.* 2004 ; 25(1):139-42.
134. Land S.C., Darakhshan F. Thymulin evokes IL-6-C/EBPbeta regenerative repair and TNF-alpha silencing during endotoxin exposure in fetal lung explants. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004; 286(3): 473-487.
135. Roullet E., Cesaro P., Simon-Lavoine N., et al. Nonathymulin treatment of multiple sclerosis: double-blind pilot study. *Acta Neurol. Scand.* 1989; 80 (6): 575-578.
136. Aono H., Morishita M., Sasano M., et al. Amelioration of type II collagen induced arthritis in rats by treatment with thymulin. *J. Rheumatol.* 1977; 24(8): 1564-1569.
137. Saade N.E., Dardenne M., Bach J.F., et al. Thymulin reverses inflammatory hyperalgesia and modulates the increased concentration of proinflammatory cytokines induced by i.c.v. endotoxin injection. *Neuroscience.* 2003; 121(4): 865-873.

138. Saade N.E., Atweh S.F., Jabbur S.J., et al. A thymulin analogue peptide with powerful inhibitory effects on pain of neurogenic origin. *Neuroscience*. 2003;119(1):155-165.
139. Safieh Garabedian B., Kanaan S.A. Hyperalgesia induced by low doses of thymulin injection: possible involvement of prostaglandin-E₂. *J. Neuroimmunol.* 1997; 73(1-2): 162-168.
140. Dardenne M, Saade N, Safieh-Garabedian B. Role of thymulin or its analogue as a new analgesic molecule. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006; 1088:153-63.
141. Morel G.R., Brown O.A., Reggiani P.C., et al. Peripheral and mesencephalic transfer of a synthetic gene for the thymic peptide Thymulin. *Brain Res. Bull.* 2006; 69(6): 647-651.
142. Lee J.E., Dietert R.R. Developmental immunotoxicity of lead: impact on thymic function. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2003; 67 (10): 861-867.
143. Kohda Y., Matsunaga Y., Yonogi K., et al. Protective effect of serum thymic factor, FTS, on cephaloridine-induced nephrotoxicity in rats. *Biol. Pharm. Bull.* 2005; 28(11):2087-2091.
144. Miyauchi M., Koshikawa N., Kowamura K., et al. Augmentation with serum thymic factor of suppressive effects on retroviral tumor development in hosts immune to v-one product. *Leukemia*. 1997;11(Suppl. 3): 213-215.
145. Inagaki-Ohara K., Sakai T., Koya G., et al. A thymic hormone protects mice from enteropathy during acute graft-versus-host disease. *Microbiol.Immunol.*1997;41(11):883-889.
146. Handzel Z.T., Burstein Y., Buchner V., et al. Immunomodulation of T cell deficiency in humans by thymic humoral factor: from crude extract to synthetic thymic humoral factor-gamma 2. *J. Biol. Response Mod.* 1990; 9(3): 269-278.
147. Kook A.I., Trainin N. *Journal Exp. Med.* 1974; 39: 193.
148. Trainin N., Handzel Z.T., Pech M. Biological and clinical properties of THF. *Thymus*. 1985; 7(3): 137-150.
149. Ben-Efraim S., Keisari Y., Ophir R., et al. Immunopotentiating and immunotherapeutic effects of thymic hormones and factors with special emphasis on thymic humoral factor THF-gamma2. *Crit. Rev. Immunol.* 1999; 19(4): 261-284.
150. Bramucci M., Miano A, Quassinti L., et al. Degradation of thymic humoral factor gamma2 by human plasma: involvement of angiotensin converting enzyme. *Regul. Pept.* 2003; 111(1-3): 199-205.
151. Cordero O.J., Nogueira M. Thymic peptides. In: " McGraw-Hill 1999 yearbook of science and technology". McGraw-Hill, New York. 1999: 171-172.
152. Ranger-Zisman B., Palmon A, Blagerman S., et al. Novel therapeutic strategies against cytomegalovirus infection. *Nat. Immun.* 1995; 14(5-6): 250-261.
153. Trainin N. Prospects of AIDS therapy by thymic humoral factor, a thymic hormone. *Nat. Immunol. Cell Growth Regul.* 1990; 9(3): 155-159.
154. Bodey B., Bodey B. Jr., Siegel S.E., et al. Review of thymic hormones in cancer diagnosis and treatment. *Int. J. Immunopharmacol.* 2000; 22(4): 261-273.
155. Bodey B. Thymic hormones in cancer diagnostics and treatment. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2001; 1(1): 93-107.
156. Maggiolo F., Taras A, Pravettoni M., et al. Zidovudine and thymus humoral factor gamma-2 in the treatment of HIV infection: preliminary clinical experience. *Infection*. 1997; 25(1): 35-38.
157. Rosina F, Conoscitore P, Smedile A, et al. Treatment of chronic hepatitis D with thymus-derived polypeptide thymic humoral factor-gamma 2: a pilot study. *Dig. Liver Dis.* 2002; 34(4): 285-289.
158. Abiko T, Ogawa R. Synthesis and immunological effect of thymic humoral factor-gamma-2 analogues. *Prep. Biochem. Biotechnol.* 2002; 32(2): 117-125.
159. Abiko T, Ogawa R. Synthesis and immunological effect of thymic humoral factor-gamma 2 analogues. *Prep Biochem Biotechnol.* 2000; 32(3): 269-76.
160. Siemion I.Z., Kluczyk A, Cebrat M. The peptide molecular links between the central nervous and the immune systems. *Amino Acids.* 2005; 29(3): 161-176.
161. Goldstein G., Fava M., Culler M., et al. Elevated plasma thymopoietin associated with therapeutic nonresponsiveness in major depression. *Biol. Psychiatry.* 2000; 48(1): 65-69.
162. Goldstein G. US Patent № 4077949, 1978.
163. Kelemen N., Lasmoles F, Milhaud G. Chromatographic isolation of thymic factors impairing neuromuscular transmission. *J. Chromatogr.* 1979; 177(2): 271-277.
164. Chu A.C., Patterson J.A.K., Goldstein G., et al Thymopoietin-like substance in human skin. *J. Invest. Dermatol.* 1983; 81: 194-197.
165. Guerin S., Mari B., Fernandez E., et al. CD 10 is expressed on human epithelial cell lines and modulates thymopentin-induced cell proliferation. *FASEB J.*1997;11(12):1003-1011.
166. Audhya T., Schlesinger D.H., Goldstein G. Complete amino acid sequences of bovine thymopoietins I, II, and III: closely homologous polypeptides. *Biochemistry.* 1981; 20 (21): 6195-6200.
167. Onoue S, Liu B, Nemoto Y, Hirose M, et al. Chemical synthesis and application of C-terminally 5-carboxyfluorescein-labelled thymopentin as a fluorescent probe for thymopoietin receptor. *Anal Sci.* 2006; 22(12): 1531-1535.
168. Sharma P., Anuradha, Rohatgi A, et al. Stimulation of nonspecific resistance by thymopentin and its analogs against *Leishmania donovani* infection in hamsters. *Peptides.* 1999; 20(11): 1381-1383.
169. Wang J, Lu WL, Liang GW, et al. Pharmacokinetics, toxicity of nasal cilia and immunomodulating effects in Sprague-Dawley rats following intranasal delivery of thymopentin with or without absorption enhancers. *Peptides.* 2006; 27(4): 826-835.
170. Kosec D., Lavrnjic D., Apostolski S., et al. Changes in thymopoiesis in myasthenia gravis. *Int. J. Neurosci.* 2005;115(2): 223-243.
171. Fabrizi F., Dixit V., Martin P. Meta-analysis: the adjuvant role of thymopentin on immunological response to hepatitis B virus vaccine in end-stage renal disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23(11): 1559-1566.
172. Masihi K.N. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2000; 14(3): 181-191.
173. Zheng AP, Wang JC, Lu WL, et al. Thymopentin-loaded pH-sensitive chitosan nanoparticles for oral administration: preparation, characterization, and pharmacodynamics. *J Nanosci. Nanotechnol.* 2006; 6(9-10): 2936-2944.
174. Fan YZ, Chang H, Yu Y, et al. Thymopentin (TP5), an immunomodulatory peptide, suppresses proliferation and induces differentiation in HL-60 cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 2006; 1763(10):1059-1066.
175. Cascinelli N., Belli F, Mascheroni L., et al. Evaluation of clinical efficacy and tolerability of intravenous high dose thymopentin in advanced melanoma patients. *Melanoma Res.* 1998; 8(1): 83-89.
176. Recchia F., Sica G., De Filippis S., et al. Chemo-immunotherapy in advanced head and neck cancer. *Anticancer Res.* 1999; 19(1B): 773-773.
177. Recchia F, DeFillipis S., Ginaldi L., et al. Phase I -II study of dose intensified chemotherapy with filgrastim and thymopentin in patients with advanced cancer. *Clin. Ther.* 1997;148(5-6): 201-200.
178. Tang S, Shi W, Zhang W. Therapeutic effects of Lamivudine in combination with Thymopentin on chronic hepatitis B.

- Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. 2002; 16(4): 385-387.
179. Fabrizio F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: the adjuvant role of thymopentin on immunological response to hepatitis B virus vaccine in end-stage renal disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23(11): 1559-1566.
180. Goldstein G., Fava M., Culler M., et al. Elevated plasma thymopoietin associated with therapeutic nonresponsiveness in major depression. *Biol. Psychiatry.* 2000; 48(1): 65-69.
181. Smith R.L., Dousman L., Wauld W.R., et al. Stabilized analogues of thymopentin. Evaluation of ketomethylene pseudopeptides for antiarthritic properties. *J. Med. Chem.* 1997; 40(15): 2407-2411.
182. Conti B., Panico M., Ventura C.A., et al. Thymopentin loaded by w/o/w emulsion technique: in vitro and vivo evaluation. *J. Microencapsul.* 1997; 14(3): 303-310.
183. Panico A., Pignatello R., Cardile V., et al. Preparation of liposome formulations containing immunomodulatory peptides. *Pharm. Acta Helv.* 1997; 72(1): 1-10.
184. Yuan XJ, Zhang ZR, Song QG, et al. Research on thymopentin loaded oral N-trimethyl chitosan nanoparticles. *Arch. Pharm. Res.* 2006; 29(9): 795-799.
185. Zheng AP, Wang JC, Lu WL, et al. Thymopentin-loaded pH-sensitive chitosan nanoparticles for oral administration: preparation, characterization, and pharmacodynamics. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2006; 6(9-10): 2936-2944.
186. Yin Y, Chen D, Qiao M, et al. Preparation and evaluation of lectin-conjugated PLGA nanoparticles for oral delivery of thymopentin. *J. Control. Release.* 2006; 116(3): 337-345.
187. Bergesi G., Falchetti R. *Folia Allerg. Immunologia Clinica*, 1977; 24: 204.
188. Fiorilli M., Ammirati P., Sirianni M.C., et al. Present knowledge of thymic hormones with particular reference to thymostimulin. In: "Thymus, Thymic hormones and T-lymphocytes". London, 1980: 323-337.
189. Aita M., Romano N. Effects of partial decerebration and hypophyseal allograft in the thymus of chicken embryos: thymostimulin localization and enzymatic activities. *Eur. J. Histochem.* 2006; 50(1): 69-78.
190. Balleari E., Massa G., Musselli C., et al. In vivo effects of thymostimulin on hematopoiesis of mice treated with cyclophosphamide. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1993; 68(3): 363-367.
191. Quinti I., Pandolfi F., Fiorilli M., et al. T-dependent immunity in aged humans. I. Evaluation of T-cell subpopulations before and after short term administration of a thymic extract. *J. Gerontol.* 1981; 36(6): 674-679.
192. Donati L., Periti P. Antibiotic treatment of burned patients: an Italian multicentre study. *Intensive Care Med.* 1994; 20(Suppl. 4): 30-34.
193. Frega A., di Renzi F., Stentella P., et al. Management of human papilloma virus vulvo-perineal infection with systemic beta-interferon and thymostimulin in HIV-positive patients. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1994; 44(3): 255-258.
194. Maurer H.R. Thymic peptides for therapy of atopic dermatitis (neurodermatitis). A review. In: "Thymic peptides in preclinical and clinical medicine. An update". Munich, 1997: 114-121.
195. De-Serdio J.L., Villar A., Alvarez I.E., et al. The effects of thymostimulin in a protocol of concurrent hyperfractionated carboplatin and irradiation. *Acta Otorinolaringol. Esp.* 1997; 48(6): 487-492.
196. Kerrebijn J.D., Simons P.J., Balm A.J., et al. Thymostimulin enhancement of T-cell infiltration into head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 1996; 18(4): 335-342.
197. Banos V., Gomes J., Garcia A., et al. Effectiveness of immunomodulating treatment (thymostimulin) in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 1997; 64(3): 220-223.
198. Meneses G., Delgado M.A., Perez-Machado M.A., et al. Thymostimulin increases natural cytotoxic activity in patients with breast cancer. *Int. J. Immunopharmacol.* 1997; 19(4): 187-193.
199. Balch G., Chiao P., Klostergaard J., et al. Activation of human Kupffer cells by thymostimulin (TP-1) to produce cytotoxicity against human hepatocellular cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 1997; 4(2): 149-155.
200. Spangenberg HC, Zuber-Jerger I, Thimme R, et al. Systemic treatment for hepatocellular carcinoma. *Zentralbl Chir.* 2003; 128(11): 906-910.
201. Iwanow M. Parasitological appraisal of TFX-thymomodulin effect on the course of intestinal and muscular invasion in mice infected with *Trichinella spiralis*. *Wiad. Parazytol.* 1994; 40(4): 337-356.
202. Skotnicki A.B. Therapeutic application of calf thymus extract (TFX). *Mol. Oncol. Tumor Pharmacother.* 1989; 6(1): 31-43.
203. Wysocki J. The influence of thymic extract on the phagocytosis and the bactericidal capacity of polymorphonuclear neutrophils from malnourished infants. *Int. J. Thymol.* 1995; 3(6): 304-307.
204. Sakiel S., Czaplich J., Blonska B., et al. Thymic preparations. A promising addition to treatment of patients with severe burns. *Int. J. Thymol.* 1996; 4(suppl.): 6-17.
205. Janecko J. Immunomodulatory treatment of lymphopenia after infectious mononucleosis. *Przegl Epidemiol.* 2001; 55(4): 433-441.
206. Jabeonowska E, Tchrzewski H, Lewkowicz P, et al. Reactive oxygen intermediates and serum antioxidative system in patients with chronic C hepatitis treated with IFN-alpha and thymus factor X. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2005; 53(6): 529-533.
207. Seomkowski M. A trial of treatment with thymus factor (TFX) for chronic autoimmune hemolytic anemias. *Pol. Merkur. Lekarski.* 1996; 1(5): 327-328.
208. Miric M., Miskovic A., Brkic S., et al. Long-term follow-up of patients with myocarditis and idiopathic dilated cardiomyopathy after immunomodulatory therapy. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1994; 10(1): 65-74.
209. Kouttab N.M., Prada M., Cazzola P. Thymomodulin: biological properties and clinical applications. *Med. Oncol. Tumor Pharmacother.* 1989; 6(1): 5-9.
210. Marquez M.G., Pacheco G., Roux M.E. IgA B and T cells in the intestinal Villi of immunodeficient rats orally treated with thymomodulin. *Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoam.* 1998; 48(2): 89-92.
211. Roux M.E., Marquez M.G., Olmos S., et al. Compartmentalisation between gut and lung mucosae in a model of secondary immunodeficiency: effect of thymomodulin. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2003; 16(2): 151-156.
212. Хависон В.Х., Морозов В.Г. Геропротективный эффект тималина и эпителамины. *Рос. ж. иммунол.* 1999; 4(4): 322-326.
213. Khavinson V.Kh. Peptides and Ageing. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2002; 23, Sup.3: 11-14.
214. Попов С.Д., Воропанов И.М., Хависон В.Х. Репаративные процессы и возможности их стимуляции при переохлаждении организма. *Вопр. онкол.* 1988; 34(5): 515-521.
215. Napalkov N.P., Iakovlev G.M., Anisimov V.N. et al. Prospects of the use of thymus preparations in the prevention of cancer. *Vestn. Khir. Im. I I Grek.* 1987; 139(12): 98-101.
216. Яковлев Г.М., Морозов В.Г., Хависон В.Х. и соавт. Иммуностимулирующее средство «Тимоген». Патент РФ № 1582393 РФ.

217. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Effect of synthetic dipeptide Thymogen (Glu-Trp) on life span and spontaneous tumor incidence in rats. *The Gerontologist*. 1998; 38 (spec. issue 1): 7-8.
218. Smith D.L., Cai J., Zhu S., et al. Natural killer cell cytolytic activity is necessary for in vivo antitumor activity of the dipeptide L-glutamyl-L-tryptophan. *Int. J. Cancer*. 2003; 106(4): 528-533.
219. Замотаева Г.А., Сидоренко Д.С., Степура Н.М. и соавт. Применение иммуномодуляторов для коррекции изменений иммунной системы в условиях экспериментального гипотиреозита. *Клин. Хирургия*. 2004; 7: 48-50.
220. Antipova S.V. Immunocorrective effect of cycloferon and thymogen in patients with uterine cancer. *Lik. Sprava*. 2000; 7-8: 100-104.
221. Vishnevskii A.A., Orlov A.B., Tikhodeev S.A. Decision on the immunomodulating therapy in unspecific osteomyelitis of the spine. *Vestn. Khir. Im. I I Grek*. 2006; 165(2):32-36.
222. Саидахметова З.Т. Иммуномодулирующая активность тимогена при остром панкреатите. *Вопросы питания*. 2000; 69(6): 35-36.
223. Лебедев В.В., Покровский В.И. Имунофан: новое поколение синтетических пептидных препаратов. *Вестник Рос. акад. наук*. 1999; 4: 56-61.
224. Лебедев В.В., Шелепова Т.М., Степанов О.Г. и соавт. Имунофан – регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней. Под ред. академика РАМН Покровского В.И., Москва, 1998.
225. Лебедев В.В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных нарушений. *Вестник Рос. акад. наук*. 2004; 2: 34-40.