

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-03>

## Влияние Тималина на систему иммунитета, гемостаза и уровень цитокинов у пациентов с различными заболеваниями. Перспективы применения при COVID-19

**Б.И. Кузник**<sup>1, 2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**В.Х. Хавинсон**<sup>3, 4</sup>, член-корреспондент РАН, профессор  
<sup>1</sup>Читинская государственная медицинская академия  
<sup>2</sup>Инновационная клиника «Академия здоровья», Чита  
<sup>3</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии  
<sup>4</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург  
**E-mail:** irina\_popovich@inbox.ru

*В обзоре представлены данные о состоянии больных COVID-19, у которых развилась лимфоцитопения, выявлены нарушения взаимоотношения между субпопуляциями Т-лимфоцитов, NK-клетками, Т- и В-лимфоцитами. У этих больных отмечено развитие «цитокинового шторма», сопровождавшееся увеличением концентрации провоспалительных цитокинов. Одновременно с этими изменениями выявлена гиперкоагуляция, повышение концентрации фибриногена и уровня D-димера. У больных COVID-19 обнаружено развитие тромботической микроангиопатии, тромбоза, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и полиорганной недостаточности, что нередко заканчивалось летальным исходом. Применение пептидного иммунокорректора Тималина при острых и хронических заболеваниях и травмах приводит к нормализации клеточного и гуморального иммунитета, снижает содержание провоспалительных цитокинов, препятствуя развитию «цитокинового шторма» или ликвидируя его, при этом уменьшается интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. Показано, что положительные результаты терапии различных заболеваний, при которых происходит нарушение иммунитета и развивается гиперкоагуляция, наблюдались при комбинированном применении Тималина и гепарина. Анализ литературы и данных, полученных при изучении клинического эффекта Тималина, свидетельствует о возможном применении Тималина и гепарина в комплексной терапии у пациентов с COVID-19, что будет способствовать снижению тяжести патологического процесса и уменьшению частоты осложнений.*

**Ключевые слова:** терапия, Тималин, пептиды, гепарин, иммунитет, гемостаз, «цитокиновый шторм», острые и хронические заболевания, COVID-19.

**Для цитирования:** Кузник Б.И., Хавинсон В.Х. Влияние Тималина на систему иммунитета, гемостаза и уровень цитокинов у пациентов с различными заболеваниями. Перспективы применения при COVID-19. Врач. 2020; 31 (7): 18–26. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-03>

**Н**овая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 и получившая наименование COVID-19, охватила все континенты и страны мира. Известно, что инфекция COVID-19 отлича-

ется существенной вирулентностью, протекает легко и в большинстве стран характеризуется сравнительно низким показателем летальности [26, 34]. В то же время у людей пожилого и старческого возраста с прогрессирующими хроническими заболеваниями (гипертоническая болезнь, сахарный диабет типа 1 и 2, сердечная, почечная и печеночная недостаточность, метаболический синдром, онкологические заболевания и др.) COVID-19 нередко принимает злокачественный характер. Это заболевание осложняется пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), а также поражением сердечно-сосудистой (ССС) и центральной нервной (ЦНС) систем, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов и систем организма [29, 37, 41]. Тяжелые осложнения при COVID-19 также развиваются у молодых людей с отягощенным анамнезом [39] и новорожденных [27].

У больных COVID-19 с тяжелым течением патологического процесса наблюдается активация системы комплемента по классическому и лектиновому путям, лейкоцитопения, лимфоцитопения, нейтрофилез, нарушение соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, Treg, Т-лимфоцитами памяти, NK-клетками и другими субпопуляциями. При этом неконтролируемая продукция цитокинов – интерлейкинов (IL)-1 $\beta$ , -1RA, -2, -4, -6–10, -13, -17, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF, VEGF, IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , PDGF и MIP-1 $\beta$  – приводит к развитию так называемого «цитокинового шторма» [28, 31]. Одновременно у этих больных под воздействием вируса SARS-CoV-2 и провоспалительных цитокинов в крови увеличивается концентрация белков острой фазы воспаления (БОФ), в том числе С-реактивного белка (СРБ). У них развивается эндотелиальная дисфункция, сопровождаемая гиперэкспрессией тканевого фактора (ТФ), ингибитора тканевого активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), фактора фон Виллебранда (vWF) и повышением агрегации тромбоцитов. Это приводит к усилению внутрисосудистого свертывания крови, развитию тромботической микроангиопатии (ТМА), иммунотромбозу, синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и полиорганной недостаточности, что является основной причиной летального исхода. Усиление внутрисосудистого свертывания крови ведет к появлению в крови D-димера и других продуктов деградации фибрина (ПДФ), которые являются наряду с маркерами воспаления (провоспалительные цитокины, СРБ, прокальцитонин и др.) показателями тяжелого состояния больных [30, 44, 45].

Согласно Н.К. Siddiqui и М.Р. Mehra [43], модель заболевания состоит из 3 этапов: проявление отчетливых клинических характеристик, реакция или ответ на терапию и дальнейший клинический исход. Только небольшая часть пациентов с COVID-19 переходит в 3-ю, наиболее тяжелую (критическую) стадию заболевания, которая проявляется как синдром внелегочной системной гиперинфляции. На этой стадии отмечает-

ся существенное повышение показателей системного воспаления. В связи с этим важно предупреждать или блокировать повышенную активность системы комплемента и не допускать развитие «цитокинового шторма», ТМА, иммунотромбоза и ДВС, что имеет большое значение для снижения смертности от COVID-19 [40].

В связи с тем, что при COVID-19 наблюдаются существенные изменения в иммунной системе, которые сопровождаются «цитокиновым штормом» и нарушением синтеза антител, для лечения больных COVID-19 рекомендуется использовать иммунокорректоры. С этой целью применяют препарат тоцилизумаб, который является блокатором рецептора IL-6R [36, 47]. Проводится клиническое изучение других препаратов, способных оказывать прямое или опосредованное действие на состояние иммунной системы и цитокинового обмена: лопинавир/ритонавир, ремдесивир, фавипиравир, интерферон, гидроксихлорохин (плаквенил), рибавирин, сарилумаб [35]. При COVID-19 иммуностимуляторы рекомендуется применять при появлении симптомов заболевания, тогда как иммунодепрессанты необходимо использовать в начале «цитокинового шторма» [38]. У больных COVID-19 с развитием пневмонии рекомендован иммуномодулирующий пентапептид тимопентин [46]. При лечении этого заболевания также может быть рекомендован лекарственный пептидный иммунокорректор Тималин [12, 20]. Лекарственный препарат Тималин представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из тимуса крупного рогатого скота [12, 13]. Тималин способствует коррекции врожденного и адаптивного иммунитета, а также системы гемостаза [7, 20].

При изучении состава Тималина выявлены его основные компоненты. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) из Тималина был выделен пептид, состоящий из двух аминокислот – Glu-Trp (EW). Обнаружено, что этот дипептид усиливает экспрессию Thy-1 рецепторов на лимфоцитах, ускоряет процессы дифференцировки различных субпопуляций лимфоцитов, модулирует количество Т-хелперов и Т-супрессоров, а также их соотношение. Препарат повышает активность сАМР-зависимых протеинкиназ в лимфоцитах тимуса и селезенки. Дипептид нормализует процессы репликации, транскрипции и репарации ДНК, что индуцирует экспрессию генов с последующей пролиферацией и дифференцировкой соответствующих популяций лимфоцитов. Применение пептида сопровождалось увеличением активности 5'-эктонуклеотидазы и аденозиндеаминазы, особенно в малодифференцированных кортикальных тимоцитах. Инкубация предшественников Т-лимфоцитов с дипептидом сопровождалась сменой дифференцировочных рецепторов: экспрессия антигена SC-1 сменялась экспрессией антигена Thy-1, что указывает на превращение предшественника Т-лимфоцита в зрелую Т-клетку [20]. Дипептид индуцирует повышение доступности

генов для транскрипции путем преобразования гетерохроматина в эухроматин. В эксперименте с применением ДНК-микрочиповой технологии (в экспериментах использовали клоны, входящие в библиотеку NIA 15K комплементарных ДНК Национального института старения США), определяли изменение экспрессии 15 247 генов в мозге и сердце мыши. Установлено, что введение пептида животным приводило к статистически значимому изменению экспрессии митохондриальных генов белков: 16S, АТФаза-6, НАДН-дегидрогеназа-1 (кодирующий ген *ND1*), НАДН-дегидрогеназа 4 (кодирующий ген *ND4*), цитохром С-оксидаза-1 (кодирующий ген *COX1*). Следует также отметить статистически значимые изменения экспрессии генов, регулирующих синтез белков, относящихся к защитным системам клетки и организма: аденилаткиназа-2 (кодирующий ген *Ak2*), гемсвязывающий белок (кодирующий ген *Hbp*),  $\alpha$ -глобин, белок COP1 (кодирующий ген *Cop1*), гомолог-2 гена Энигма (кодирующий ген *Enh2-pending*), белок теплового шока-84 (кодирующий ген *Hsp84*), белок, ассоциированный с малым стрессорным белком PASS1 (кодирующий ген *Pass1*), белки тканесовместности классов II и III [18, 32].

Также в Тималине методом ультраэффективной жидкостной хроматомасс-спектрометрии (УЭЖХ-МС) был обнаружен дипептид Lys-Glu (KE) [39]. Этот дипептид является фрагментом многих цитокинов (IL-1 $\alpha$ , -2, -4-6, IFN $\alpha$ ), а также ряда биологически активных веществ – тимозина, тимопоэтинов I, II. Дипептид приводит к увеличению уровня внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> в тимоцитах и макрофагах. Кроме того, этот пептид стимулирует в тимоцитах и эпителиальных клетках экспрессию аргирофильных белков областей ядрышковых организаторов, ответственные за синтез, сборку и транспорт рибосом в цитоплазму. Этот процесс приводит к усилению синтеза белка. Дипептид стимулирует синтез мРНК цитокина IL-2 в лимфоидных клетках. В условиях стрессорного воздействия препарат снижал уровень спонтанной клеточной гибели, повышал пролиферативный потенциал и усиливал резистентность клеток к неблагоприятным условиям внешнего микроокружения, тем самым способствуя регенерации тканей. Установлено, что дипептид приводит к статистически значимому увеличению в 2,0–3,7 раза экспрессии генов, отвечающих за клеточное деление, структуру клетки, клеточный метаболизм человека: *EPS15*, *MCM10* *homologue*, *Culline 5*, *APG5L*, *FUSED*, *ZNF01*, *FLJ12848* *fis*, *ITPK1*, *SLC7A6*, *FLJ22439* *fis*, *KIAA0029*, *FLJ13697* *fis*, *KIAA0699*, *FLJ10914*, *Gdap1*, *MSTP028*, *MLLT3*, *PEPP2*. Изучена вероятность специфического связывания пептида KE со всеми возможными вариантами двунитовой ДНК в  $\beta$ -форме из 4 пар нуклеотидов методами молекулярного моделирования *in silico* и электрофоретической подвижности веществ в полиакриламидном геле. Пептид KE селективно связывается с последовательностью TCGA ДНК, которая входит в состав указанных

генов. Результаты теоретических расчетов были подтверждены экспериментально. Методом электрофореза в полиакриламидном геле установлено выраженное селективное связывание пептида KE с ДНК. Данные этого эксперимента полностью подтвердили результаты молекулярного моделирования [33]. Многочисленные эксперименты показали, что дипептид является иммунокорректором, стимулирует процессы регенерации и обладает геропротективной активностью [20].

Кроме того, в Тималине методом УЭЖХ-МС также был обнаружен трипептид Glu-Asp-Pro [17]. Установлено, что трипептид стимулирует процессы пролиферации и дифференцировки лимфоцитов за счет восстановления синтеза тканеспецифических белков, нормализации метаболических и молекулярно-генетических показателей при возрастных нарушениях клеточного и гуморального иммунитета. Пептид способствует продукции мононуклеарными фагоцитами цитокинов IL-1, -6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), а также усиливает пролиферацию эпителиальных клеток тимуса при старении. Выявлено, что введение пептида экспериментальным животным в радиационной модели преждевременного старения усиливает пролиферативный потенциал клеток. Трипептид также способствует деконденсации гетерохроматина в лимфоцитах у лиц старческого возраста, что коррелирует с восстановлением экспрессии генов. Результаты этих исследований показывают, что трипептид обладает выраженным иммуногеропротективным действием.

В работах [9, 20] отмечено: «...если больные получали Тималин (внутримышечно – в/м – по 10 мг ежедневно в течение 5 дней), то у них в значительной степени улучшались показатели иммунограммы и не происходило увеличения концентрации провоспалительных цитокинов до критических величин (в частности, IL-8 и TNF $\alpha$ ), грозящих развитием «медиаторного взрыва»...». Таким образом, в ранних работах было уделено внимание риску развития «цитокинового шторма» («медиаторного взрыва») и необходимости его своевременной коррекции с помощью Тималина.

Тималин был эффективен более чем у 3000 пациентов разного возраста при различных терапевтических, инфекционных, нервных, акушерско-гинекологических, хирургических, стоматологических и других заболеваниях [7, 9, 13, 20]. Таким образом, можно предположить, что применение Тималина в комплексном лечении больных COVID-19, у которых развивается «цитокиновый шторм», ТМА и тромбоз, будет эффективным [19].

### ПРИМЕНЕНИЕ ТИМАЛИНА У ВЗРОСЛЫХ

**Рожистое воспаление (РВ).** В исследование были включены 138 пациентов. В контрольной группе (РВ-1) было 76 пациентов со среднетяжелым течением болезни, которые получали стандартную терапию. В группе больных (РВ-2), которые получали Тималин (5 мг в/м

однократно ежедневно в течение 4–6 дней), было 47 человек, в 3-й группе (РВ-3) – 15 пациентов с тяжелой формой патологии, которые получали одновременно Тималин и гепарин. У пациентов группы РВ-2, получавших Тималин, на 3–5 дней раньше отмечены исчезновение симптомов интоксикации, боли, отека, эритемы, нормализация температуры по сравнению с пациентами группы РВ-1. У них также на 5–6 дней сокращалось время пребывания в стационаре. У больных группы РВ-2 нормализовались количество Т- и В-лимфоцитов, агрегационная активность тромбоцитов, активированное парциальное тромбопластиновое (АПТВ), протромбиновое (ПВ) и тромбиновое (ТВ) время, концентрация фибриногена, содержание антитромбина III (АПТ) и ПДФ, что свидетельствовало о снижении интенсивности внутрисосудистого свертывания крови. Несмотря на то, что группу РВ-2 составили наиболее тяжелые больные, в дальнейшем при наблюдении в течение 1 года у них не отмечено ни одного случая рецидива заболевания. В контрольной группе пациентов РВ-1 рецидивы наблюдались в 10% случаев в течение 1 года [8, 14, 20]. В группе больных РВ-3 пациенты получали Тималин (5 мг в/м однократно ежедневно в течение 4–5 дней) и нефракционированный гепарин (5000 ЕД 4–6 раз в сутки). Эту группу составили 15 больных, у 9 из которых наблюдалось тяжелое течение заболевания и частые рецидивы. У пациентов на 4–5 дней раньше, чем в контрольной группе, отмечалась нормализация температуры, на 5–7 дней быстрее разрешался местный воспалительный процесс и на 5–6 дней сокращались сроки пребывания в стационаре. У больных к окончанию проводимой терапии (Тималин совместно с гепарином) показатели иммунограммы и коагулограммы достигли показателей нормы [14].

У больных РВ наблюдалось увеличение (в 6–20 раз) концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , -8 и TNF $\alpha$  по сравнению со здоровыми людьми такого же возраста. Введение Тималина пациентам (10 мг в/м однократно ежедневно в течение 5 дней) способствовало снижению концентрации всех исследуемых провоспалительных цитокинов, хотя и не достигало уровня нормы, концентрация противовоспалительного цитокина IL-4 практически не изменялась. Снижение концентрации провоспалительных цитокинов и нормализация коагулограммы у больных РВ, получавших Тималин, наблюдались на 7-е сутки после начала введения иммуномодулятора. Необходимо отметить, что именно в этот период у больных COVID-19 развиваются «цитокиновый шторм», ТМА, тромбоз, ДВС и полиорганная недостаточность [38].

**Абсцесс легкого.** Тималин получали 46 больных с абсцессом легкого (10 мг в/м однократно через сутки, 5–10 инъекций, в отдельных случаях иммуномодулятор вводили непосредственно в лимфатический сосуд). Одновременно этим больным проводили трансфузии

свежезамороженной плазмы, вводили антипротеазы – контрикал или гордокс. В контрольной группе больных с абсцессом легких ( $n=42$ ) применяли стандартную терапию. Тималин также получали 10 пациентов с гнойным плевритом и 10 – с бронхоэктатической болезнью [5, 11]. У больных, которые получали стандартную терапию, число лейкоцитов снижалось, количество Т- и В-лимфоцитов, а также концентрация основных классов иммуноглобулинов (Ig) не изменялись. Уровень провоспалительных цитокинов практически не изменялся. В группе пациентов, которые получали Тималин, наблюдалось увеличение количества лимфоцитов, число Т-лимфоцитов увеличивалось в 1,5 раза, содержание Th приближалось к норме, повышалось число В-лимфоцитов и концентрация IgM. У пациентов исследуемой группы до применения Тималина концентрация IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  возрастала в 10–13 раз, IL-8 – в 19 раз, а TNF $\alpha$  – в 42,5 раза по сравнению с нормой. В контрольной группе уровень провоспалительных цитокинов существенно не снижался, а у отдельных больных продолжал нарастать. Введение Тималина приводило к снижению концентрации всех провоспалительных цитокинов (за исключением IL-1 $\alpha$ ), хотя показатели и не достигали уровня нормы.

У больных с абсцессом легких значительно усиливалось внутрисосудистое свертывание крови, о чем свидетельствовало сокращение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), в 2 раза было увеличено содержание фибриногена, более чем в 10 раз повышена концентрация ПДФ, снижен уровень АП, заторможен тотальный фибринолиз. Практически у всех больных зарегистрирован положительный этаноловый тест, в 82% случаев выявлена положительная реакция на протаминсульфат. У больных при стандартной терапии показатели общей коагуляционной активности не изменялись, уменьшалось содержание фибриногена, увеличилось содержание АП, в 2 раза уменьшалась концентрация ПДФ, наблюдалась стимуляция фибринолиза. Число положительных реакций на этанол у таких больных уменьшилось в 4 раза, а на протаминсульфат – более чем в 2 раза. При лечении Тималином время рекальцификации у больных увеличилось, показатель АЧТВ достигал нормы, концентрация фибриногена снижалась, уровень ПДФ и все исследуемые виды фибринолиза приближались к норме. У всех больных регистрировали отрицательные этаноловый и протаминсульфатный тесты [5, 6, 11].

Одним из информативных показателей, свидетельствующих о состоянии систем иммунитета и гемостаза, является тест лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) [2, 42]. До начала лечения пациентов Тималином ЛТА в 2 раза превышал таковой показатель у здоровых лиц. При стандартной терапии показатель ЛТА значительно снижался. В результате применения Тималина у больных ЛТА достигал нормы [10]. Продолжительность лечения этих пациентов составила в среднем

41,7 дня, в контрольной группе – 68,4 дня [5, 11]. Эти результаты свидетельствуют о том, что применение Тималина у больных с абсцессом легких способствовало нормализации иммунограммы и коагулограммы, приводило к предотвращению «цитокинового шторма», развивающегося на фоне длительно протекающего патологического процесса.

**Острый аппендицит.** У больных с острым аппендицитом диагностировали флегмонозный ( $n=58$ ), гангренозный ( $n=19$ ), катаральный ( $n=7$ ) аппендицит. Эти пациенты были разделены на группы с неосложненным течением послеоперационного периода и нагноением послеоперационной раны [3, 20]. Тималин вводили (10 мг в/м однократно ежедневно в течение 5 дней) пациентам обеих групп. Контрольную группу составили пациенты с острым аппендицитом, которым проводили стандартную терапию. Применение Тималина у больных обеих групп способствовало нормализации показателей иммунограммы. Увеличения концентрации провоспалительных цитокинов до критических величин (в частности IL-8 и TNF $\alpha$ ), приводящих к развитию «медиаторного взрыва», или так называемого SIRS-синдрома, у этих пациентов не выявлено. В то же время у пациентов контрольной группы отмечено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов. У всех больных с острым аппендицитом, которые получали Тималин, исчезали признаки гиперкоагуляции и восстанавливались до нормы результаты теста ЛТА. Использование Тималина при осложненном остром аппендиците уже на 2–3-и сутки после вскрытия гнойника приводило к улучшению самочувствия и нормализации температуры тела у большинства пациентов. Очищение раны от гнойно-некротического содержимого у больных со стандартной терапией наступало через 7–8 дней, явления пролиферации у них были выражены незначительно. У пациентов, которые получали Тималин, отмечены более короткие сроки очищения раны от гнойно-некротических масс по сравнению с больными контрольной группы. У пациентов, получавших Тималин, пребывание в стационаре составило в среднем 17 дней, при стандартной терапии – 24 дня [6, 20].

**Тяжелые ожоги и длительно незаживающая раневая поверхность.** Пострадавшие с тяжелыми ожогами и длительно незаживающей раневой поверхностью ( $n=76$ ) получали Тималин (10 мг в/м однократно ежедневно в течение 5–10 дней), начиная с 20–30-го дня после получения ожога. Следует отметить, что стандартная терапия у этих больных была практически неэффективна [6, 15]. У пострадавших, которые получали Тималин, отмечено увеличение количества лимфоцитов, в 2 раза повышалось содержание Т-лимфоцитов, в том числе CD4<sup>+</sup>, хотя число CD8<sup>+</sup> практически не изменялось, также коэффициент CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> приближался к норме. В этой группе больных содержание В-лимфоцитов повысилось в 1,5 раза и увеличилась концентрация IgA. Выявлено,

что до начала применения Тималина у пострадавших с ожоговой травмой концентрация IL-1 $\alpha$  была увеличена в 5 раз, IL-1 $\beta$  — в 4 раза, IL-8 — в 80, TNF $\alpha$  — в 50 раз по сравнению с показателями у здоровых лиц. У пострадавших наблюдалось повышение уровня провоспалительных цитокинов: IL-4 — в 8 раз, IL-10 — в 9 раз. Эти данные соответствуют показателям «цитокинового шторма», развивающегося у больных COVID-19. Через 10 дней после применения Тималина у больных с ожогами содержание IL-8 снизилось по сравнению с этим показателем у пациентов при стандартной терапии. Концентрация IL-1 $\alpha$  в процессе лечения у пострадавших не менялась, а уровень IL-1 $\beta$  достигал показателя нормы. Содержание TNF $\alpha$  в этой группе больных после лечения было в 5 раз ниже, чем при стандартной терапии. Концентрация IL-4 при использовании Тималина практически не менялась, а уровень IL-10 снизился в 2 раза. Применение Тималина способствовало нормализации фагоцитарной активности лейкоцитов и активности системы комплемента. У больных с ожогами развивалась выраженная гиперкоагуляция, которая могла привести к развитию ДВС-синдрома. При использовании стандартной терапии у больных гиперкоагуляция значительно уменьшалась, тогда как введение Тималина приводило к ликвидации гиперкоагуляции, а показатели, характеризующие состояние фибринолитической активности крови, достигали нормы. У больных с ожогами, получавших Тималин, многие из БОВ достигали нормы, концентрация СРБ оставалась на относительно высоком уровне ( $36 \pm 6,4$  усл. ед.), но в 2 раза ниже, чем при стандартной терапии ( $72 \pm 6,8$  усл. ед.). Лечение Тималином способствовало сокращению сроков первой аутодермопластики в среднем на 5 дней, а времени пребывания больных в стационаре — на 11 суток по сравнению с контрольной группой.

**Холодовая травма (обморожения).** У 15 пострадавших с обморожениями (6 из которых получали стандартное лечение, а 9 дополнительно получали Тималин) изучено содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. У всех пострадавших диагностирована III–IV степень обморожения [6, 16]. Через 5–10 дней после получения травмы у большинства пациентов возрастала концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , -8 и TNF $\alpha$ , а также противовоспалительных цитокинов IL-4 и -10. Стандартная терапия у пострадавших приводила к снижению концентрации IL-1 $\alpha$  до нижней границы нормы. Содержание IL-1 $\beta$  у больных контрольной группы превышало норму в 2,5 раза. В этой группе под влиянием стандартной терапии значительно увеличивался уровень IL-8 (в 15 раз по сравнению с исходным фоном и в 105 раз — по сравнению со здоровыми людьми). Концентрация TNF $\alpha$  у таких пострадавших повышалась в 2,5 раза по сравнению с исходным уровнем и в 32 раза — по сравнению со средним показателем нормы. Уровень IL-4 возрастал, а содержание IL-10 снижалось в 4,5 раза. Приме-

нение Тималина у пациентов привело к нормализации концентрации цитокинов IL-1 $\alpha$  и -1 $\beta$  и увеличению содержания TNF $\alpha$  и IL-8. Содержание противовоспалительных цитокинов у пострадавших, получавших Тималин, в процессе лечения практически не менялось. Таким образом, применение Тималина способствовало нормализации и/или снижению концентрации провоспалительных цитокинов. Применение Тималина приводило к поддержанию высокой активности противовоспалительного цитокина IL-10, что является положительным признаком и способствует исчезновению гнойного воспаления.

При изучении показателей крови при острой холодовой травме выявлено ускорение свертывания крови и торможение фибринолиза, что приводит к развитию тромбозов. Из 75 пострадавших с обморожениями II–III и III–IV степени сверхострая травма была зарегистрирована у 24, острая — у 36 и подострая — у 15. Проведенные исследования показали, что в дореактивном периоде у пострадавших всех групп сокращается время свертывания крови, уменьшается активность АПФ и нарастает уровень ПДФ. У пострадавших с острой и подострой холодовой травмой уменьшается АПТВ. При подострой холодовой травме уменьшается ПВ и ТВ. Выраженные сдвиги в показателях свертывающей системы крови отмечены в раннем реактивном периоде. Во всех группах выявлено сокращение времени свертывания крови, АЧТВ, ПВ и ТВ, повышение концентрации фибриногена и ПДФ, уменьшение уровня АПФ и торможение фибринолиза. Исследования, проведенные в период эпителизации и гранулирования (15–20-е сутки), свидетельствовали о том, что явления гиперкоагуляции, способствующие развитию тромбоза, постепенно снижались. Во всех группах пострадавших сохранялись сниженные показатели времени свертывания крови, АПТВ, ПВ и ТВ, уровня АПФ. У больных с острой холодовой травмой при стандартной терапии сохранялась гиперкоагуляция, концентрация АПФ оставалась сниженной, отмечен высокий уровень фибриногена и ПДФ, заторможен процесс фибринолиза. У этих пострадавших выявлялась положительная реакция на этанол, что свидетельствовало о вероятности возникновения тромбоза. Включение Тималина в комплексную терапию способствовало увеличению времени свертывания крови и рекальцификации плазмы до уровня нормы. Выявлена нормализация концентрации АПФ, снижение содержания фибриногена и уровня ПДФ. Отмечена активация фибринолиза и в 20% случаев выявлялась положительная реакция на этанол. Следует также отметить, что при использовании Тималина в большинстве случаев БОВ, в том числе СРБ, приближались к норме, что не наблюдалось у пациентов при стандартном лечении [6, 16]. Эти результаты показали, что введение Тималина способствует нормализации иммунитета и гемостаза и таким образом препятствует развитию «цитокинового шторма».

### Осложненные переломы длинных трубчатых костей.

Пострадавшие ( $n=127$ ) с осложненными переломами длинных трубчатых костей ранее перенесли от 2 до 17 операций и поступили в стационар с очередным обострением патологического процесса [20]. После оперативного вмешательства всем пострадавшим были назначены антибиотики, по необходимости — крове-замещающие растворы, патогенетическая и симптоматическая терапия. Контрольную группу составили 40 пациентов. В исследуемой группе больные получали Тималин (10 мг в/м 1–2 раза в сутки в течение 5–10 дней) дополнительно к основному лечению. У всех обследуемых отмечен иммунодефицит, сопровождающийся снижением числа Т-лимфоцитов ( $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ). Применение Тималина у пострадавших способствовало увеличению числа лимфоцитов, восстановлению до нормы количества Т-лимфоцитов, в том числе  $CD4^+$ . Количество  $CD8^+$  возрастало в меньшей степени, что приводило к повышению коэффициента  $CD4^+/CD8^+$ , но не достигало уровня нормы.

У пострадавших до введения Тималина концентрация  $IL-1\alpha$  превышала норму в 5 раз,  $IL-1\beta$  — в 2,6 раза,  $IL-8$  — в 100 раз,  $TNF\alpha$  — в 40 раз,  $IL-4$  и  $-10$  — в 7–8 раз. При стандартной терапии через 10 дней после начала лечения концентрация  $IL-8$  продолжала нарастать и по сравнению с исходным фоном увеличилась в 1,5 раза. В этой группе больных содержание  $IL-1\alpha$  и  $TNF\alpha$ , а также противовоспалительных цитокинов  $IL-4$  и  $-10$  практически не менялось, а концентрация  $IL-1\beta$  увеличивалась в 1,9 раза. Применение Тималина через 10 дней после начала лечения привело к снижению концентрации  $IL-1\alpha$  и  $IL-1\beta$  до уровня нормы. Уровень  $IL-8$  у этих больных снизился в 3,5 раза, а  $TNF\alpha$  — в 2 раза. Концентрация противовоспалительных факторов  $IL-4$  и  $IL-10$  у пациентов, получавших Тималин, возрастала.

У пациентов с переломами длинных трубчатых костей и остеомиелитом показатели АПТВ, ПВ, ТВ были снижены, концентрация фибриногена в 1,5 раза увеличена, содержание ПДФ повысилось в 7 раз по сравнению с нормой, уровень АПБ приблизился к критической отметке. Этаноловый тест был положительным у всех обследуемых. Естественный лизис сгустка был снижен в 2 раза ( $8,0\pm 0,5\%$  при норме  $16,0\pm 0,2$ ), а время фибринолиза увеличено в 2,5 раза [6]. Проведение стандартной терапии у пациентов не привело к существенным изменениям в показателях коагулограммы, за исключением ПО и фибринолитической активности крови, которые приблизились к норме. После применения Тималина показатели коагулограммы были в пределах нормы, у 20% больных отмечена незначительная реакция на этанол, что свидетельствует об устранении гиперкоагуляционного синдрома и риска возникновения тромбоэмболических осложнений. После 3–4 инъекций Тималина у пациентов отмечен стойкий анальгезирующий эффект, исчезновение отека конечности, инфильтратов воспалительного

и травматического происхождения. В этой группе отмечено полное выздоровление или значительное улучшение у 84% пациентов, что выразилось в сокращении сроков очищения и заживления ран на 28 и 34% соответственно. Также уменьшилась в 2,3 раза площадь деструкции костной ткани. Продолжительность лечения пациентов в стационаре в этой группе сократилось на 4 дня, сроки нетрудоспособности — на 7,5 дня, а частота воспалительных осложнений снизилась в 7 раз по сравнению с контрольной группой. Таким образом, применение Тималина у пострадавших с переломами длинных трубчатых костей свидетельствует об улучшении лабораторных показателей клеточного и гуморального иммунитета, неспецифической резистентности и системы свертывания крови, что приводит к улучшению метаболизма в костной ткани и ускорению сращения отломков кости.

**Острая механическая травма, осложненная гнойной инфекцией (флегмоны).** Изучено содержание провоспалительных цитокинов у 20 здоровых людей и 30 больных с острой механической травмой, осложненной гнойной инфекцией (флегмоны) [6, 20]. Все пострадавшие были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 15 человек, получавших традиционно лечение, 2-ю группу — 15 человек, получавших Тималин. Отмечено, что у пострадавших с механической травмой с гнойными осложнениями возрастает содержание  $IL-1\alpha$  (в 9 раз),  $IL-1\beta$  (в 48 раз),  $IL-8$  (в 7 раз) и  $TNF\alpha$  (в 34 раза). Через 10 дней после начала стандартной терапии у пострадавших содержание  $IL-1\alpha$  и  $TNF\alpha$  практически не менялось, концентрация  $IL-1\beta$  снижалась в 2,5 раза, а  $IL-8$  увеличивалась в 5,3 раза по сравнению с исходным показателем. У пациентов введение Тималина приводило к снижению уровня  $IL-1\alpha$ ,  $IL-1\beta$ . У пациентов этой группы отмечено повышение концентрации  $IL-8$  в 2,5 раза по сравнению с исходным показателем, концентрация  $TNF\alpha$  у таких больных в процессе лечения снижалась в 2,5 раза. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности Тималина при лечении острой механической травмы, осложненной гнойной инфекцией. Это подтверждается снижением уровня провоспалительных цитокинов, что приводит к устранению воспалительного процесса и более быстрому выздоровлению больных по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию.

**Тяжелая травма брюшной полости и последующее развитие перитонита.** Тималин назначали 33 больным с тяжелой травмой брюшной полости и последующим развитием перитонита после оперативного вмешательства. У всех пострадавших применяли антибиотики широкого спектра действия. В контрольную группу вошли 30 больных с тяжелой механической травмой, осложненной перитонитом, которые получали только стандартное лечение. До лечения у всех пострадавших отмечалось уменьшение числа Т-лимфоцитов (в 6 раз), В-лимфоцитов (в 2 раза). Показатель реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с фитогемаглю-

тинином (ФГА) у больных был снижен, а концентрация IgM – повышена. В процессе лечения Тималином у больных количество лимфоцитов увеличилось в 2,5 раза, число Т-лимфоцитов достигло показателя нормы. В этой группе пострадавших наблюдалось значительное снижение уровня IL-1 $\alpha$ , TNF $\alpha$  и менее выраженное уменьшение концентрации IL-1 $\beta$  при одновременном повышении уровня IL-8 (по сравнению с исходным фоном в 2,5 раза). У перенесших травму, независимо от особенностей течения заболевания, развивалась гиперкоагуляция и тормозился фибринолиз. При использовании стандартной терапии у больных эти явления сохранялись на протяжении всего курса лечения, тогда как в группе пациентов, получавших Тималин, эти явления исчезали [6, 20, 21].

**Анемия беременных.** У беременных женщин с анемией выявляется вторичный иммунодефицит и гиперкоагуляционный синдром. Исходя из этого, для терапии беременных использовали лекарственный препарат Тималин (10 мг в/м однократно ежедневно в течение 5–7 дней). Применение Тималина сопровождалось устранением иммунологической недостаточности, уменьшением гиперкоагуляции, нормализацией содержания основных БОВ, в том числе СРБ, восстановлением уровня IL-1 до нормы, повышением фагоцитарной активности лейкоцитов и концентрации С3-компонента системы комплемента. Комплексная антианемическая терапия в сочетании с применением Тималина приводила к быстрому и стабильному восстановлению показателей эритрона за счет активации его регенераторного потенциала. Установлено, что под влиянием Тималина содержание ретикулоцитов у беременных женщин с анемиями увеличивалось в 2,7–3,1 раза, тогда как при использовании препаратов железа, витаминов и гепарина – только в 1,5 раза [1].

### ПРИМЕНЕНИЕ ТИМАЛИНА У ДЕТЕЙ

**Хронические воспалительные заболевания легких (ХВЗЛ) у детей.** Обследованы 37 детей (21 девочка и 16 мальчиков) в возрасте от 7 до 14 лет. Группу сравнения составили 20 практически здоровых детей того же возраста. Больные с ХВЗЛ в зависимости от тяжести заболевания были разделены на 2 группы: среднетяжелого (хронический деформирующий бронхит – ХДБ – выявлен у 17 детей) и тяжелого (бронхоэктатическая болезнь – БЭБ – у 20) течения. Все пациенты получали комплексное лечение. У больных с БЭБ выявлен лейкоцитоз, а при ХДБ количество лейкоцитов оставалось в пределах нормы. Относительный и абсолютный лимфоцитоз выявлен у больных с ХДБ. Количество зрелых Т-лимфоцитов и Th (CD4<sup>+</sup>) было уменьшено, а CTL (CD8<sup>+</sup>) – увеличено при ХДБ и БЭБ. Абсолютное количество NK-клеток было увеличено у всех пациентов. У больных контрольной группы в процессе лечения число лейкоцитов снижалось, но увеличивалось число зрелых Т-лимфоцитов, Th, CTL и NK-клеток.

У детей, получавших Тималин, число лейкоцитов и лимфоцитов уменьшалось, но возрастало количество зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и Th (CD4<sup>+</sup>), приближаясь к уровню нормы. На фоне стандартной терапии содержание В-лимфоцитов оставалось повышенным, отмечена тенденция к восстановлению уровня IgA, -М и -G. После лечения Тималином содержание В-лимфоцитов и концентрация всех исследуемых Ig приближалась к норме. У детей с ХВЗЛ концентрация IL-1 $\beta$  по сравнению со здоровыми детьми оказалась увеличенной в 7 раз, IL-8 – в 6 раз, TNF $\alpha$  – в 10 раз, IFN $\alpha$  и - $\gamma$  – в 4 раза, IL-4 – в 3 раза. В процессе стандартного лечения содержание цитокинов (за исключением IL-4, концентрация которого не изменилась, и IFN $\gamma$ , уровень которого снизился почти в 2 раза) продолжало увеличиваться. Применение Тималина приводило к снижению концентрации изучаемых цитокинов до уровня нормы. Полученные данные свидетельствуют об эффективности Тималина для восстановления цитокинового гомеостаза. Отмечено, что применение Тималина у детей с ХВЗЛ нормализовало состояние системы гемостаза, а также содержание ЛТА. Однако в контрольной группе пациентов эти показатели свидетельствовали о наличии гиперкоагуляционного синдрома. Введение Тималина 13 (72%) детям привело к значительному улучшению их клинического состояния, у 4 (28%) результат лечения был удовлетворительным. Таким образом, у детей с ХВЗЛ Тималин нормализовал клеточный и гуморальный иммунитет, что способствовало предупреждению развития «цитокинового шторма» и появлению тромбозных осложнений [4, 22].

**Хронический гастрит (ХГ) у детей.** В исследовании принимали участие 15 детей в возрасте от 12 до 17 лет, страдающих ХГ в стадии обострения, которые в дополнение к стандартной терапии получали Тималин. Контрольную группу составили 23 ребенка того же возраста при стандартном лечении. Полученные результаты сравнивали с показателями 39 здоровых детей в возрасте от 8 до 16 лет. Во время обострения заболевания у детей отмечался относительный лимфоцитоз, снижение процентного содержания CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, повышение числа CTL (CD8<sup>+</sup>), что приводило к уменьшению соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. У больных с ХГ отмечено увеличение NK-клеток (CD16<sup>+</sup>). В период обострения у больных детей снижалось относительное число В-лимфоцитов (CD22<sup>+</sup>), повышалась концентрация IgM и IgG. У больных эрозивным гастродуоденитом уровень IL-1 $\beta$  увеличивался в 7,1 раза, IL-2 – в 4,0 раза, TNF $\alpha$  – в 5,9 раза, IFN $\alpha$  – в 5,2 раза по сравнению с таковыми у здоровых детей. При поверхностном ХГ эти показатели были менее выражены, чем при эрозивном, но значительно превышали норму у здоровых детей. Содержание противовоспалительного IL-4 при этих формах патологии не отличалось от нормы. При стандартной терапии не наблюдалось изменений

в показателях иммунограммы. У больных оставались высокими содержание IgM и IgG, а также концентрация всех исследуемых провоспалительных цитокинов. При лечении Тималином отмечено существенное снижение IL-1 $\alpha$ , IL-2, IFN $\alpha$ , TNF $\alpha$ , а содержание супрессорного IL-4 незначительно повышалось. Следует отметить, что применение Тималина у больных детей способствовало нормализации процессов перекисного окисления липидов, восстановлению показателей системы гемостаза до нормы и увеличению продукции NO. Это приводило к улучшению состояния больных детей [23–25].

В обзоре приведена часть исследований, в которых изучалось влияние Тималина на клиническое состояние пациентов, функцию иммунной системы (в том числе цитокиновый профиль), гемостаз, БОВ и другие показатели, характеризующие тяжесть патологического процесса при различных заболеваниях и травмах у взрослых и детей. На основании приведенных данных можно сделать вывод о том, что пептидный иммунокорректор Тималин, нормализуя состояние клеточного и гуморального иммунитета, а также системы гемостаза, способен предупредить и ликвидировать развитие «цитокинового шторма». Это может способствовать предотвращению развития полиорганной недостаточности и возможного летального исхода. Следует полагать, что своевременное назначение Тималина пациентам может привести к снижению риска развития осложнений при COVID-19. При вероятности развития у больных с осложненным течением COVID-19 ТМА, тромбоза, ДВС и полиорганной недостаточности необходимо применение прямых антикоагулянтов – нефракционированного гепарина или НМГ. Таким образом, при заболеваниях, сопровождающихся вторичными иммунодефицитами и гиперкоагуляцией, наиболее значимый терапевтический эффект может быть достигнут при включении Тималина и гепарина в комплексную терапию COVID-19.

\* \* \*

*Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.*

## Литература/Reference

1. Белокрыницкая Т.Е., Кузник Б.И. Новые подходы к терапии анемий гестационного периода. *Рос вестн перинатол и педиатр.* 1993; 6: 11–3 [Belokrinitskaya T.E., Kuznik B.I. New approaches to the treatment of gestational anemia. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 1993; 6: 11–3 (in Russ.)].
2. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. *Мед иммунол.* 2006; 8 (5–6): 745–53 [Witkowski A. Yu., Kuznik B. I., Solov A.V. Pathogenetic significance of lymphocyte-platelet adhesion. *Med immunol.* 2006; 8 (5–6): 745–53 (in Russ.)].
3. Кузник Б.И., Абдуллаев Х.Р., Витковский Ю.А. и др. Сравнительное действие Тималина, эпителина и вилона на состояние иммунитета у больных с осложненным течением острого аппендицита. *Мед иммунол.* 2008; 10 (4–5): 455–62 [Kuznik B.I., Abdullaev H.R., Vitkovsky Yu.A. et al. Comparative effect of thymalin, epithalamin and vilon on the state of immunity in patients with complicated acute appendicitis. *Med immunol.* 2008; 10 (4–5): 455–62 (in Russ.)].
4. Кузник Б.И. Батожагарлова Б.Ц., Витковский Ю.А. Состояние иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у детей с хроническим деформирующим бронхитом и бронхоэктатической болезнью. *Мед иммунол.* 2008; 10 (6): 583–8 [Kuznik, B.I. Batozhargalova B.Z., Vitkovsky Yu.A. The state of immunity and lymphocyte-platelet adhesion in children with chronic deforming bronchitis and bronchiectasis. *Med immunol.* 2008; 10 (6): 583–8 (in Russ.)].
5. Кузник Б.И., Лиханов И.Д., Будажабон Г.Б. и др. Влияние Тималина на иммунитет и гемостаз у больных с абсцессом легких. *Тромбоз и реология.* 2002; 3: 55–61 [Kuznik B.I., Likhanov I.D., Budazhabon G.B. et al. Influence of thimalin on immunity and hemostasis in patients with lung abscess. *Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2002; 3: 55–61 (in Russ.)].
6. Кузник Б.И., Лиханов И.Д., Цепелев В.Л. и др. Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии. Новосибирск: Наука, 2008; 312 с. [Kuznik B.I., Likhanov I.D., Tsepelev V.L. et al. Theoretical and clinical aspects of bioregulatory therapy in surgery and traumatology. Novosibirsk: Nauka, 2008; 312 (in Russ.)].
7. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины. СПб: Наука, 1998; 310 с. [Kuznik B.I., Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Cytomediny. SPb: Nauka, 1998; 310 (in Russ.)].
8. Кузник Б.И., Патеюк В.Г. Тромбогеморрагический синдром при инфекционных заболеваниях. *Гематология и трансфузиология.* 1984; 29 (3): 39–48 [Kuznik B.I., Pateyuk V.G. Thrombohemorrhagic syndrome in infectious diseases. *Hematology and Transfusiology.* 1984; 29 (3): 39–48 (in Russ.)].
9. Кузник Б.И., Пинелис И.С., Хавинсон В.Х. Применение пептидных биорегуляторов в стоматологии. СПб: Эскулап, 1999; 142 с. [Kuznik B.I., Pinelis I.S., Khavinson V.Kh. The use of peptide bioregulators in dentistry. SPb: Eskulap, 1999; 142 (in Russ.)].
10. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2005; 2: 3–16 [Kuznik B.I., Tsybikov N.N., Vitkovsky Yu.A. Unified cellular-humoral system of body protection. *Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2005; 2: 3–16 (in Russ.)].
11. Лиханов И.Д., Кузник Б.И., Цыбиков М.Н. Состояние иммунитета, свертываемости и реологических свойств крови при гнойной хирургической инфекции. *Рос иммунол журн.* 2008; 2–3: 254–7 [Likhanov I.D., Kuznik B.I., Tsybikov M.N. The state of immunity, clotting and rheological properties of blood in purulent surgical infection. *Russ Immunol J.* 2008; 2–3: 254–57 (in Russ.)].
12. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Выделение из костного мозга, лимфоцитов и тимуса полипептидов, регулирующих процессы межклеточной кооперации в системе иммунитета. *Докл АН СССР.* 1981; 261 (1): 235–9 [Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Isolation of polypeptides from the bone marrow, lymphocytes and thymus that regulate the processes of intercellular cooperation in the immune system. *Docl SA USSR.* 1981; 261 (1): 235–9 (in Russ.)].
13. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. СПб: Наука, 2000; 158 с. [Morozov V.G., Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Peptide thymomimetics. SPb: Nauka, 2000; 158 (in Russ.)].
14. Патеюк В.Г., Будажабон Г.Б., Кузник Б.И. и др. Тималин в лечении больных рожей. *Клин мед.* 1987; 7: 110–3 [Pateyuk V.G., Badagaon G.B., Kuznik B.I. et al. Thimalin in the treatment of patients with erysipelas. *Klin med.* 1987; 7: 110–3 (in Russ.)].
15. Сизоненко В.А., Варфоломеев А.Р. Биорегулирующая терапия при термической травме. Чита: Поиск, 1999; 156 с. [Sizonenko V.A., Varfolomeev A.R. Bioregulatory therapy for thermal injury. Chita: Poisk, 1999; 156 (in Russ.)].
16. Сизоненко В.А., Кузник Б.И., Будажабон Г.Б. и др. Применение Тималина в комплексном лечении отморожений. *Вестник хирургии.* 1984; 8: 86–90 [Sizonenko V.A., Kuznik B.I., Budajabon G.B. et al. The use of thymalin in the complex treatment of frostbite. *Bulletin of Surgery.* 1984; 8: 86–90 (in Russ.)].
17. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клин мед.* 2020; 98 (3): 165–77 [Khavinson V.Kh., Peptide drugs: past, present, future. *Klin med.* 2020; 98 (3): 165–77 (in Russ.)].
18. Хавинсон В.Х., Анисимов С.В., Малинин В.В. и др. Пептидная регуляция генома и старение. М.: Изд-во РАМН, 2005; 208 с. [Khavinson V.Kh., Anisimov S.V., Malinin V.V. et al. Peptide regulation of the genome and aging. M.: Izd-vo RAMN, 2005; 208 (in Russ.)].
19. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Стуров В.Г. и др. Применение препарата Тималин® при заболеваниях органов дыхания. Перспективы использования при COVID-19. *РМЖ.* 2020; 9: 44–50 [Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Sturov V.G. et al. Thymalin use for respiratory diseases. Application potential in COVID-19. *RMJ.* 2020; 9: 44–50 (in Russ.)].

20. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные геропротекторы – эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. СПб: РГПУ им. А.И. Герцена, 2014; 271 с. [Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide geroprotectors – epigenetic regulators of physiological functions. SPb: A.I. Herzen State Pedagogical University, 2014; 271 (in Russ.).]
21. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Иммуномодулирующее действие фактора тимуса в патологии. *Иммунология*. 1981; 5: 28–31 [Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Immunomodulating action of the thymus factor in pathology. *Immunology*. 1981; 5: 28–31 (in Russ.).]
22. Цыбенкова Б.Ц., Кузник Б.И. Состояние иммунной системы у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких. *Бюлл ВСНЦ СО РАМН*. 2004; 1–2: 281–5 [Tsybenova B.Ts., Kuznik B.I. The state of the immune system in children with chronic inflammatory lung diseases. *Bull VCNZ SO RAMN*. 2004; 1–2: 281–5 (in Russ.).]
23. Щербак В.А. Патогенетическое обоснование применения пептидных биорегуляторов у детей с хроническим гастродуоденитом. *Бюлл ВСНЦ СО РАМН*. 2004; 3: 274–7 [Shcherbak V.A. Pathogenetic rationale for the use of peptide bioregulators in children with chronic gastroduodenitis. *Bull VCNZ SO RAMN*. 2004; 3: 274–7 (in Russ.).]
24. Щербак В.А., Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Иммунные нарушения и обоснование их коррекции при хроническом гастродуодените у детей. *Мед иммунол*. 2008; 10 (1): 59–66 [Shcherbak V.A., Vitkovsky Yu.A., Kuznik B.I. Immune disorders and the rationale for their correction in chronic gastroduodenitis in children. *Med immunol*. 2008; 10 (1): 59–66 (in Russ.).]
25. Щербак В.А., Кузник Б.И., Витковский Ю.А. Цитокины при иммуномодулирующей терапии детей с хроническим гастродуоденитом. *Иммунология*. 2005; 26 (6): 342–4 [Shcherbak V.A., Kuznik B.I., Vitkovsky Yu.A. Cytokines in immunomodulating therapy of children with chronic gastroduodenitis. *Immunology*. 2005; 26 (6): 342–4 (in Russ.).]
26. Cascella M., Rajnik M., Cuomo A. et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). 2020 Apr 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 32150360.
27. Dong Y., Mo X., Hu Y. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020; 145 (6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
28. Gao Y., Li T., Han M. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020; 92 (27): 791–6. DOI: 10.1002/jmv.25770
29. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020; 30: cvaa106. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106
30. Henry B.M., Vikse J., Benoit S. et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020; 507: 167–73. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.027
31. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
32. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation. Basel (Switzerland): Karger AG, 2005; 104 p.
33. Kolchina N., Khavinson V., Linkova N. et al. Systematic Search for Structural Motifs of Peptide Binding to Double-Stranded DNA. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47 (20): 10553–63. DOI: 10.1093/nar/gkz850
34. Li G., Fan Y., Lai Y. et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020; 92 (4): 424–32. doi: 10.1002/jmv.25685
35. Lu C.C., Chen M.Y., Lee W.S. et al. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J Chin Med Assoc*. 2020; 83 (6): 534–6. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000318
36. Luo P., Liu Y., Qiu L. et al. Ocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020; 92 (7): 814–8. DOI: 10.1002/jmv.25801
37. Mao L., Wang M.D., Chen S.H. et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.22.20026500
38. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
39. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020; 38 (1): 1–9. DOI: 10.12932/AP-200220-0772
40. Ritchie A.I., Singanayagam A. Immunosuppression for Hyperinflammation in COVID-19: A Double-Edged Sword? *Lancet*. 2020; 395 (10230): 1111. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30691-7
41. Schmulson M., Dávalos M.F., Berumen J. Beware: Gastrointestinal symptoms can be a manifestation of COVID-19. *Rev Gastroenterol Mex*. 2020; S0375-0906(20)30044-6. DOI: 10.1016/j.rgmx.2020.04.001
42. Shenkman B., Brill I., Solpov A. et al. CD4+ Lymphocytes Require Platelets for Adhesion to Immobilized Fibronectin in Flow: Role of beta(1) (CD29)-, beta(2) (CD18)-related Integrins and Non-Integrin Receptors. *Cell Immunol*. 2006; 242 (1): 52–9. DOI: 10.1016/j.cellimm.2006.09.005
43. Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39 (5): 405–7. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
44. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; 18 (5): 1094–9. DOI: 10.1111/jth.14817
45. Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18 (4): 844–7. DOI: 10.1111/jth.14768
46. Wang Q., Zhao Y., Chen X. et al. Virtual Screening of Approved Clinic Drugs with Main Protease (3CLpro) Reveals Potential Inhibitory Effects on SARS-CoV-2. *Preprints*. 2020; 2020030144.
47. Zhang C., Wu Z., Li J.W. et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55 (5): 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954

## THE EFFECT OF THYMALIN ON THE IMMUNE SYSTEM, HEMOSTASIS AND CYTOKINES LEVEL IN PATIENTS WITH VARIOUS DISEASES. PROSPECTS FOR APPLICATION IN CASE OF COVID-19

Professor **B. Kuznik**<sup>1,2</sup>, MD; Professor **V. Khavinson**<sup>3,4</sup>, Corresponding Member of RAS

<sup>1</sup>Chita State Medical Academy

<sup>2</sup>Innovative Clinic of the Health Academy, Chita

<sup>3</sup>Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

<sup>4</sup>Pavlov Institute of Physiology RAS, Saint Petersburg

The review evidences the data on the status of COVID-19 patients with lymphocytopenia, violation of the relationship between subpopulations of T-lymphocytes, NK-cells, T- and B-lymphocytes. The appearance of a «cytokine storm», accompanied by an increase in the concentration of pro-inflammatory cytokines, was detected in these patients. At the same time, there occurs hypercoagulation and increased concentration of fibrinogen and D-dimer. COVID-19 patients manifested the development of thrombotic microangiopathy, thrombosis, disseminated intravascular coagulation and multiple organ failure, which often resulted in death. Administration of the peptide immunocorrector Thymalin in case of acute and chronic diseases and injuries led to normalization of cellular and humoral immunity, decrease of the pro-inflammatory cytokines amount, elimination of the «cytokine storm» or inhibition of its development, and reduction of the intravascular coagulation intensity. Combined application of Thymalin and Heparin in case of various diseases with dysimmunity and hypercoagulation resulted in positive therapy outcome. The analysis of literature and the data, obtained from the study on the Thymalin clinical effect, indicate the possibility of complex therapy with Thymalin and Heparin in patients with COVID-19, thus contributing to the decrease of pathological process severity and morbidity reduction.

**Key words:** therapy, Thymalin, peptides, Heparin, immunity, hemostasis, «cytokine storm», acute and chronic diseases, COVID-19.

**For citation:** Kuznik B., Khavinson V. The effect of Thymalin on the immune system, hemostasis and cytokines level in patients with various diseases. Prospects for application in case of COVID-19. *Vrach*. 2020; 31 (7): 18–26. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-03>

**Об авторах/About the authors:** Kuznik B.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2502-9411>; Khavinson V.Kh. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7547-7725>