

Статья поступила в редакцию 22.10.2021 г.

Ровда Ю.И., Ведерникова А.В., Миняйлова Н.Н., Шабалдин А.В., Шмакова О.В., Черных Н.С., Строева В.П.

ФГБОУ Кемеровский государственный медицинский университет,
ГАЗ Кузбасская клиническая больница им. Беляева,
ФГБНУ НИИКПССЗ г. Кемерово.

АСПЕКТЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТИМУСА) ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (ЧАСТЬ IV). ТИМУС И COVID-19

На данном этапе развития иммунологии еще сложно провести грань разграничения функций центральных и периферических органов иммунной системы, клеточных популяций кроветворной системы, нервно-эндокринной и соединительной ткани, обеспечивающих постоянство внутренней среды, неспецифических факторов защиты (и т.п.). Тем не менее, время разрешит эту задачу и появится возможность комплементарного лечебного и профилактического контроля за инфекционным процессом, опухолевым ростом, аутоагрессией, трансплантацией органов и тканей и т.д. Данная статья – это попытка приблизиться к пониманию основной или опосредованной роли вилочковой железы в сложном реципрокном процессе взаимодействия вышеперечисленных органов и систем в противостоянии такой вирусной инфекции, как COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; дети; вилочковая железа; тимус

Rovda Y.I., Vedernikova A.V., Minyaylova N.N., Shabaldin A.V., Shmakova O.V., Chernykh N.S., Stroeve V.P.
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

THE THYMUS GLAND (THYMUS) ASPECTS IN CHILDREN (PART IV). TIMUS AND COVID-19

At this stage in the development of immunology, it is still difficult to draw the line between the functions of the central and peripheral organs of the immune system, cell populations of the hematopoietic system, neuro-endocrine and connective tissue, which ensure the constancy of the internal environment, nonspecific defense factors (etc.). However less, time will solve this problem and there will be a possibility of complementary therapeutic and prophylactic control over the infectious process, tumor growth, autoaggression, organ and tissue transplantation, etc. This article is an attempt to get closer to understanding the main or indirect role of the thymus gland in the complex reciprocal process of interaction of the above organs and systems in countering such a viral infection as COVID-19.

Key words: COVID-19; children; thymus

С началом пандемии COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) перед человечеством встала масса различных задач, от скорости решения которых зависела продолжительность жизни населения планеты. Разработка и проверка работоспособности средств защиты, методов диагностики, схем терапии занимали и продолжают занимать подавляющий процент интересов научного и медицинского сообществ. Изучая механизмы формирования иммунного ответа организма и его особенности в различных возрастных группах, центр внимания исследователей стал смещаться к органу, не привлекающему столь пристальное внимание в годы до пандемии – вилочковой железе. Интерес к вилочковой железе или тимусу был вызван в первую очередь выявлением влияния Т-лимфоцитов на процесс инвазии и течение вирусной инфекции COVID-19; к тому же, путем наблюдений за множеством переболевших людей была установлена корреляция тяжести переносимого заболевания с возрастом пациентов – дети и молодые люди перенесли инфекцию значительно легче, с меньшим

количеством летальных исходов, в отличие от старшей возрастной группы [1].

Причины корреляции возраста и тяжести заболевания, очевидно, скрываются в снижении активности Т-регуляторных клеток, что, в свою очередь, вызвано физиологической возрастной инволюцией тимуса с постепенным снижением продукции клеток адаптивного иммунитета. Тимус очень активен во внутриутробном и неонатальном периодах; он начинает сокращаться после рождения и продолжает свою активную деятельность до подросткового возраста. В более старшем возрасте функциональная активность органа существенно уменьшается, но сохраняется до конца жизни [2]. Повышенная активность тимуса и функция Т-лимфоцитов у детей защищают их от аутоиммунных заболеваний, вирусных инфекций и рака. Исследования показали повышенный уровень детской смертности при уменьшении размера вилочковой железы [3]. Исследования также показывают, что инволюция тимуса более выражена у мужчин, чем у женщин [4], что позволяет выстроить зависимость тяжести

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-4-17-26

Ровда Ю.И., Ведерникова А.В., Миняйлова Н.Н., Шабалдин А.В., Шмакова О.В., Черных Н.С., Строева В.П. Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста (Часть IV). Тимус и COVID-19 //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №4(87). С. 17-26.

заболевания не только от возраста, но и от пола. Ученые предполагают, что причина более низкой скорости инволюции тимуса у женщин связана с лептином, уровень которого выше, чем у мужчин; в некоторых исследованиях показано, что лептин защищает вилочковую железу от атрофии [5-7].

Некоторым ученым в своих исследованиях удалось точно рассчитать зависимость заболеваемости COVID-19 от возраста. Так, команды Оксфордского и Кембриджского университетов установили, что частота госпитализаций COVID-19 экспоненциально зависит от возраста, удваиваясь на каждые 16 лет, увеличиваясь на 4,5 % за год жизни [8]. В то же время, исследователи отметили, что риск госпитализации COVID-19 относительно высок для очень маленьких детей (например, 0,6 случая на 100 000 детей в возрасте от 0 до 4 лет по сравнению с 0,2 случая на 100 000 детей в возрасте от 5 до 17 лет в США). В обсуждении ученые акцентируют внимание на том, что, несмотря на проведенные исследования, необходимы дальнейшие эксперименты для определения степени причинной связи между производством Т-клеток и риском заболевания, например, путем измерения TREC и проведения проспективного исследования или количественной оценки увеличения риска у пациентов, перенесших тимэктомию [8].

В настоящее время, как в Российской Федерации, так и за рубежом, ведется активная исследовательская работа, направленная на установление взаимосвязи между инволюцией тимуса и тяжестью заболевания, вызванного коронавирусной инфекцией. Цели исследователей сходятся в одинаковом направлении – подтвердить влияние вилочковой железы на течение заболевания и найти оптимальную терапевтическую тактику, используя полученные данные, не исключая возможность разработки новых лекарственных препаратов. В исследовании Калифорнийского университета ученые акцентируют внимание на том, что существует много общего между профилем цитокинов в крови при старении и профилем, наблюдаемым у тяжелобольных пациентов с COVID-19, включая повышенный уровень IL-6, который, по-видимому, играет ключевую роль в неблагоприятном прогнозе COVID-19 [9]. Эти же авторы заявляют о взаимосвязи низкого иммунного ответа на вакцинацию со снижением функции вилочковой железы [9]. Функцию тимуса авторы предлагают оценивать путем измерения TREC в наивных Т-клетках, путем проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Более высокое число TREC связано с лучшей функцией тимуса и разнообразием репертуара популяции Т-клеток памяти. Продукцию тимуса также можно контролировать, проводя проточную цитометрию в крови и измеряя наивные CD45RA и CD62-лиганд-положительные клетки [10, 11].

В работе турецких ученых были изучены взаимосвязи между изменениями на КТ грудной клетки у пациентов с COVID-19 и степенью инволюции вилочковой железы [12]. Было установлено, что

имеется статистически значимая корреляция между увеличением жирового компонента тимуса и степенью поражения легких COVID-19 ($r = 0,461$). В исследованиях Техасского университета упор был сделан на оценку уровня субпопуляций Т-лимфоцитов. Установлено, что у пациентов с легкой формой COVID-19 обнаруживается больше Т-лимфоцитов с маркером CD8+ CTL-клеток (цитотоксических Т-лимфоцитов), в то время как у пациентов с тяжелым течением (в стадии выздоровления от болезни) преимущественно повышаются специфические для SARS-CoV-2 Т-клетки с маркером CD4+ [13]. Эти различия означают, что разные субпопуляции Т-лимфоцитов по-разному влияют на тяжесть заболевания и исход. Связанная с возрастом инволюция тимуса изменяет профили Т-клеток таким образом, что ставит под угрозу иммунную функцию, проявляющуюся несколькими очевидными характеристиками, первая из которых – снижение выработки функциональных наивных Т-клеток, что в сочетании с накопленными истощенными/стареющими Т-клетками памяти приводит к ограниченному разнообразию репертуара TCR и вносит вклад в «иммунологическое старение», т.е. клеточную иммунную функциональную недостаточность. Во-вторых, повышается выработка аутореактивных Т-клеток, участвующих в усилении базального воспаления у пожилых людей. Несмотря на кажущуюся противоположность функций, эти два фенотипа взаимосвязаны. В третьих, идет относительно усиленная генерация поликлональных регуляторных Т-клеток тимуса (tTreg) за счет увеличения соотношения вновь образованных tTreg-клеток к обычным Т-клеткам тимуса (tTcon), что потенциально усугубляет возрастное накопление клеток pTreg (Т-регуляторный лимфоцит, индуцированный на периферии). Результатом избытка клеток pTreg у пожилых людей, вероятно, является нарушение иммунного гомеостаза или несбалансированные ответы против чужеродного антигена и/или подавление аутоантиген-направленных ответов. Предполагают, что влияние этих изменений в стареющей системе Т-клеток, связанных с возрастной инволюцией тимуса, потенциально влияет на клиническую тяжесть инфекции COVID-19 у пожилых пациентов [13-16].

Кроме изучения взаимосвязи между инволюцией тимуса и тяжестью заболевания, изучалось и прямое влияние COVID-19 на вилочковую железу. Так, в работе M.P. Lins и S. Smantotto говорится о повреждающем действии вируса на тимус [17]. В работе других авторов рассматривается возможность проникновения циркулирующих в кровотоке патогенов в тимус и инфицирования клеток, используя такой клеточный рецептор, как CD147, или другую молекулу, которая еще не идентифицирована [18]. Тяжелые случаи COVID-19 включают лимфопению, особенно потерю Т-клеток [19]. Первичным механизмом, ответственным за лимфопению, является кластер Т-клеток CD 26, на которые воздействует коронавирус, что приводит к апоптозу этих клеток и нарушению иммунной системы [20, 21]. Вероятно,

это может быть связано и с тем, что вирус способен повышать экспрессию мембранного рецептора НК-клеток 2-го типа (NKG2A), приводящего к функциональному истощению CD8⁺-лимфоцитов, естественных киллеров и подавлению эффективности как врожденного, так и адаптивного иммунитета [22]. Тимус обычно способен заменять разрушенные апоптозом Т-клетки; однако у пожилых пациентов это не так.

Параллельно ведутся активные исследования акцидентальной инволюции тимуса в условиях заражения COVID-19. Учеными Парижского университета была изучена защитная реактивная гиперплазия тимуса [23]. Исследователи систематически оценивали увеличение тимуса и поражение легких с помощью компьютерной томографии у всех взрослых пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии по поводу COVID или любой другой причины (контрольная группа) в одном центре в период с марта по апрель 2020 года. Биологические исследования включали назальное определение рибонуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). В подгруппе из 24 пациентов с различной степенью поражения легких и гипертрофией тимуса измеряли концентрации цитокинов в плазме и одновременно оценивали экспорт зрелых Т-клеток из тимуса с помощью количественной оценки ПЦР TREC. У пациентов с тяжелыми формами COVID обычно наблюдается тяжелая лимфопения. В данном исследовании это было связано с общим снижением выживаемости и обратно коррелировало с интратимической пролиферацией предшественников Т-клеток. По мнению авторов исследования, эти данные указывали на то, что увеличение массы тимуса, наблюдаемое у пациентов с COVID, является благоприятной адаптацией к вирус-индуцированной лимфопении [23]. Связанная с повышенной продукцией тимуса (по крайней мере, частично вызванная повышенным уровнем IL-7) адаптация снижается у пациентов старше 80 лет, что способствует и более высокой смертности. Было показано, что тяжелая форма COVID связана с массивной инфильтрацией макрофагов в легкие, в то время как выздоровление зависит от адекватного ответа Т-клеток на вирус [23].

Австрийские ученые продемонстрировали, что вирус SARS-CoV-2 вызывает уникальный ответ иммунной системы человека [24]. В крови пациентов с COVID-19 присутствует отчетливый набор иммунологических маркеров, по которым коронавирусную инфекцию можно отличить от других вирусных респираторных заболеваний. Результаты исследования опубликованы в журнале *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. По результатам ПЦР-тестов больных, обратившихся в больницу, разделили на группу с положительным результатом на COVID-19 и пациентов с другими инфекциями. Дополнительно собрали контрольную группу из здоровых людей. Все группы протестировали на 65 иммунных маркеров в плазме крови. Всего про-

анализировали 55 образцов плазмы. В итоге исследователи определили четыре маркера (вещества-мессенджеры, цитокины: BLC/CXCL13, sCD30, MCP-2/CCL8 и IP-10/CXCL10), которые повышаются в крови пациентов с COVID-19 уже на ранней стадии заражения, и отсутствуют при других вирусных инфекциях. Авторы надеются, что результаты исследования помогут получить новое представление о специфическом системном иммунном ответе организма на раннем этапе заражения коронавирусной инфекцией и, в конечном итоге, в разработке инновационных терапевтических стратегий для лечения COVID-19, в том числе затяжной формы заболевания, известной как «длительный Ковид» [24].

В ходе пандемии COVID-19 у части пациентов детского возраста во многих странах мира отмечен синдром, напоминающий тяжелый вариант болезни Кавасаки (БК), часто сопровождаемый шоком. Ввиду неполного его соответствия с классической БК, во многих публикациях из европейских стран и США это состояние получило название «мульти-системный воспалительный синдром (МВС)», либо «гипервоспалительный шок», либо «Кавасаки-подобный синдром» [25]. Для данного синдрома при новой коронавирусной инфекции характерны: рефрактерная лихорадка, полиорганная недостаточность, возможны конъюнктивиты, изменения со стороны слизистых, кожный синдром, лимфаденопатия, частые гастроинтестинальные симптомы, поражение сердца (включая коронарную дилатацию у части больных и острую левожелудочковую недостаточность у большинства), повышение уровня СОЭ и СРБ, нейтрофилез, экстремально высокий уровень тропонина, рост ферритина, АСТ, АЛТ, лактатдегидрогеназы, креатинфосфаткиназы, натрийуретического гормона, интерлейкина-6, интерлейкина-10, коагулопатия с увеличением Д-димера и фибриногена, тромбоцитопения, иногда рост прокальцитонина [25]. Проявления цитокинового шторма могут отвечать критериям вторичного гемофагоцитарного синдрома (ГФС) [25]. Во многом, механизм образования этих синдромов связывают с тем, что на поверхности эндотелиальных клеток сосудов располагаются рецепторы ACE2 (ангиотензин 2), с помощью которых SARS-CoV-2 проникает через клеточную мембрану. После взаимодействия с вирусом возникает повреждение эндотелия в виде активного эндотелиита и эндотелиальной дисфункции, происходит активация факторов свертывания и развивается микротромбоваскулит сосудистых бассейнов легких, коронарных сосудов сердца, головного мозга, кишечника, почек и других органов. У пациентов с инфекцией COVID-19 повышена частота возникновения аномальных параметров коагуляции и ДВС-синдрома [25, 26]. Этот процесс разворачивается в активной фазе инфекции. Между тем, клинические проявления цитокинового шторма возникают вероятнее после 2-й недели заболевания, поскольку РНК вируса определяется лишь у 26 % таких пациентов, а у 87 % определяются антитела

классов G и M [25, 27]. Это указывает на возможную патофизиологическую общность МВС и БК, а также сочетанный генез васкулита при COVID-19-инфекции, который начинается как инфекционный эндотелиит и далее может прогрессировать на основе неконтролируемой цитокинемии у генетически предрасположенных пациентов [25].

В отличие от классической БК, такие пациенты обычно старше 5 лет [экспрессия рецепторов к ангиотензину 2 (ACE2) в эпителиальных клетках легких увеличивается с возрастом, но незначительно выше у старших детей в сравнении с маленькими, и еще повышается у взрослых [25, 28, 29], у них нередко встречаются гастроинтестинальные симптомы, иногда повышается уровень прокальцитонина, редко возникает коронарный тромбоз или дилатация коронарных сосудов [25]. Развитие цитокинового шторма связывают с особенностями иммунного ответа на SARS-CoV-2, гиперактивацией системы врожденного и приобретенного иммунитета, несбалансированным соотношением Т-хелперов 1-го и 2-го типов (CD4 и CD8) [25, 30, 31]. Популяция CD4 стимулирует выработку В-лимфоцитами специфических нейтрализующих антител, а цитотоксические CD8-клетки самостоятельно способны уничтожать инфицированные клетки. При COVID-19 среди лимфоцитов в воспалительных инфильтратах 80 % составляют CD8 [25, 32]. Нарушения регуляции деятельности Т-лимфоцитов и лимфопения при COVID-19 инфекции, возможно, связаны с непосредственным действием вируса на Т-клетки: связывание S-протеина SARS-CoV-2 с молекулами CD26 и CD147, участвующими в Т-клеточной активации, может приводить к их апоптозу [25, 33]. Об этом механизме в своих работах упоминают такие авторы, как Chu H, Zhou J, Wong BH [20, 21] или Lins MP и соавт. [17]. Неясна причина неконтролируемой гиперпродукции цитокинов, которая клинически проявляется тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом и/или множественными органными повреждениями. Дисфункциональный иммунный ответ, неспособный подавить репликацию вируса и элиминацию инфицированных клеток, ведет к обострению воспалительной реакции со стойкой прогрессирующей активацией лимфоцитов, макрофагов и естественных киллеров [25, 34]. Предполагается также потенциальная роль взаимодействия SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 (ангиотензин 2), после чего вирус проникает в эпителиальные клетки слизистых оболочек, причем наибольшей плотностью рецепторов к ACE2 обладают ткани легких, сердца, кишечника, почек [25, 35]. Примечательно, что SARS-CoV-2 обладает в 10 раз большим сродством к ACE2, чем SARS-CoV (возбудитель так называемой атипичной пневмонии sup. тяжелого острого респираторного синдрома), что делает его гораздо более мощным [25].

В результате связывания SARS-CoV-2 с ACE2 нарушается конвертация ангиотензина 2 (обладающего провоспалительным эффектом), в ангиотензин 1-7(ACE1-7), который оказывает

противовоспалительное действие. Накопление ACE2 активирует провоспалительный медиатор NF-kB, который заставляет моноциты продуцировать хемоаттрактанты MCP1, цитокины IL-6 и TNF- α для мобилизации клеток, участвующих в иммунном ответе. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, повышены уровни INF- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-10, IL-18, хемокинов MCP1 и IP10 [25, 36].

Повышение уровня ACE2 стимулирует продукцию молекул клеточной адгезии, таких как VCAM-1 и ICAM-1, для мобилизации дендритных клеток лимфоидных органов и покровных тканей (осуществляющих первичную обработку антигена) и Т-лимфоцитов [25, 37]. При связывании с ACE2 дендритные клетки приобретают высокую степень зрелости и способности к миграции.

По-прежнему необходимы дальнейшие исследования по изучению Т-клеточного иммунного ответа, механизмов МВС, гипериммунного васкулита, поражения сердца и других органов при инфекции COVID-19, которые могут быть полезны для предотвращения неблагоприятных исходов у детей.

Помимо изучения патофизиологии и предложений о расширении диагностических мероприятий, ведутся активные исследования в области терапии заболевания, вызванного COVID-19, опосредованно или напрямую имеющей отношение к вилочковой железе.

Так, в марте 2021 года, на базе больницы Тунци, находящейся в городе Ухань провинции Хубэй, было проведено исследование о профилактическом действии Тимозина на медицинских работников [38]. SARS-COV-2 на 40-70 % похож на коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV-4). Некоторые медицинские работники также использовали тимозиновые препараты еще во время эпидемии SARS, и в тот раз не отмечали существенного профилактического эффекта. Тимозин – первый из пептидов тимуса. Выделенные A.L. Goldstein и соавт. (в лаборатории Медицинской школы Техасского университета в 1965 г.) из тимуса теленка 28 полипептидных компонентов получили название Тимозин. В эксперименте на животных было доказано, что препарат способен восстанавливать иммунореактивность. Позже было выяснено, что активностью обладает только часть молекулы, названная тимопентином. По мнению этих авторов, Тимозин стимулирует и модулирует различные функции Т-супрессоров и естественных киллеров, стимулирует образование ряда лимфокинов, способствует созреванию лимфоцитов.

В процессе настоящего исследования проводили ретроспективный опрос медицинских работников, которые использовали или не использовали тимозиновые препараты в качестве профилактических средств [38]. В исследование были включены врачи, медсестры, фармацевты, радиологи, лаборанты и административно-логистический персонал. В соответствии с условиями воздействия и порядком при-

ема препаратов Тимозина их разделили на три группы, а именно, группу А: медицинские работники не использовали препараты Тимозина; группа В: медицинские работники принимали препарат перед контактом с больными COVID-19 в течение 1-2 недель; и группа С: медицинский персонал принимал препарат после контакта с пациентами. В данном исследовании, к сожалению, было обнаружено, что препараты Тимозина практически не оказывали профилактического действия на COVID-19, с незначительной разницей ни при профилактическом применении до контакта, ни после контакта [38]. Препараты Тимозина незначительно влияли на количество Т-лимфоцитов у здоровых людей. Более того, авторы исследования предложили избегать неправильного использования препарата (выше или ниже рекомендуемой дозы) для обычного лечения или профилактики инфекционных заболеваний, чтобы не вызвать нарушение существующего иммунного баланса и иммунные расстройства [38, 39].

Между тем, препараты Тимозина использовались при инфицировании вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), особенно с низким уровнем CD4+ Т-клеток, и было продемонстрировано, что препараты Тимозина могут увеличивать количество субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови CD4+ Т-лимфоцитов и соотношение CD4+ Т-лимфоцитов / CD8+ Т-лимфоцитов. Данный результат, по мнению авторов работы, может способствовать улучшению клинических симптомов и предотвращению возможности повторного заражения [40].

Исследование с применением Тимозина, проведенное в 2-х больницах г. Ухань (Китай), также дало позитивный результат [41]. Были ретроспективно рассмотрены клинические исходы 76 тяжелых случаев COVID-19 у больных, поступивших в стационары с декабря 2019 по март 2020 года. По сравнению с группой, не получавшей лечение, лечение Тимозином альфа (Tα1) значительно снизило смертность пациентов с тяжелой формой COVID-19 (11,1 % против 30,0 %, P = 0,044). Tα1 увеличивал количество Т-клеток в крови у пациентов с COVID-19 с тяжелой лимфоцитопенией. В таких условиях Tα1 преимущественно восстанавливал количество CD8+ и CD4+ Т-клеток у пожилых пациентов. Пациенты с COVID-19 с количеством CD8+ Т-клеток и CD4+ Т-клеток в кровотоке менее 400 в мкл / 650 в мкл соответственно, получили больше преимуществ от применения Tα1. Препарат также восстанавливал иммунитет за счет стимулирования выработки этих клеток тимусом во время тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома на фоне пневмонии [41].

В России также проводились исследования терапии пептидными препаратами. Так, в объединенном исследовании российских и израильских ученых изучалось влияние препарата Тималин на течение заболевания, вызванного коронавирусом [42].

Тималин — это комплекс пептидов, выделенных из тимуса телят, с молекулярной массой до 10 кДа. Одним из механизмов действия Тималина считалась способность влиять на дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) человека. Ранее было описано, что под действием Тималина экспрессия маркера стволовых клеток CD44 и молекулы промежуточной стадии дифференцировки HSC CD117 снижается в 2-3 раза. Указывали, что Тималин увеличивал экспрессию маркера зрелых Т-лимфоцитов CD28 более чем в 6 раз. Это свойство пептидного препарата использовали в активации дифференцировки зрелых Т-лимфоцитов и стимуляции противовирусного иммунитета. Считалось, что в условиях гипоксии один из активных компонентов Тималина (дипептид Glu-Trp) усиливает оксигенацию тканей, ингибируя синтез HIF 1α. Эти выше обозначенные свойства Тималина послужили основой для начала изучения пептидного препарата в комплексном лечении пациентов с COVID-19. В одноцентровое открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование были включены пациенты, госпитализированные в городскую больницу № 2 Санкт-Петербурга с клиническим диагнозом U07.1, COVID-19; вирус выявлен в течение апреля-июля 2020 года [42]. Пациенты были рандомизированы методом конвертов. Критериями включения в исследование были: среднетяжелая и тяжелая формы течения заболевания, наличие абсолютной ($< 1,2 \times 10^9 / л$) и/или относительной ($< 19\%$) лимфопении в клиническом анализе крови, наличие двусторонней полисегментарной пневмонии, подтвержденной спиральной компьютерной томографией с индексом поражения СТ1-СТ3 с симптомами дыхательной недостаточности ($SpO_2 \leq 95\%$). Все пациенты были разделены на 2 группы: основную группу составили 42 пациента (25 женщин и 17 мужчин), получавших лечение в соответствии с «Временными рекомендациями. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020), Минздрав РФ» в сочетании с Тималином (Самсон-Мед, Россия, серия 70519; препарат применяли по следующей схеме: 10 мг в сутки внутримышечно однократно в течение 5 дней); контрольную группу составили 50 пациентов (27 женщин и 23 мужчины), получавших лечение по вышеуказанной стандартной схеме (без дополнительного применения Тималина). Средний возраст пациентов основной группы составил $59,8 \pm 7,8$ лет, контрольной — $61,7 \pm 5,4$ лет. При оценке результатов эксперимента был сделан вывод, что включение Тималина в комплексную терапию пациентов с COVID-19 способствовало улучшению работы Т-клеточной системы и, самое главное, нормализации уровня цитокина IL-6. Это явилось основанием для предположения о том, что Тималин в комплексной терапии может предотвращать развитие цитокинового шторма, значительно понижать уровни D-димера, фибриногена, СРБ и ферритина у пациентов исследуемой группы и, в свою очередь,

снижать риск свертывания крови. Эти результаты подтверждают ранее выявленную роль тимуса в центральной регуляции не только иммунной системы, но и системы гемостаза [42]. Таким образом, данное исследование о включении Тималина в комплексную терапию с обязательным применением антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 дало повод считать физиологически и патогенетически оправданным.

В настоящее время предлагается несколько иммунных вмешательств для перезагрузки иммунитета против COVID-19, в основном направленных на усиление ответов эффекторных Т-клеток и ослабление индуцированного иммунными клетками цитокинового шторма, который более опасен для пожилых людей. Учитывая, что при тяжелых случаях COVID-19, особенно в пожилом возрасте, по-видимому, наблюдается серьезная дисфункция Т-клеток, перезапуск функции Т-клеток путем восстановления функции тимуса следует рассматривать как потенциальное комплексное лечение для улучшения противовирусного иммунитета и эффективности вакцинации, и способное потенциально улучшить прогноз COVID-19. Исследователи университета Техаса считают, что наиболее многообещающие стратегии омоложения тимуса включают улучшение гомеостаза ТЕС (эпителиальных клеток тимуса) с помощью гена FOXP1 [13]. FOXP1 — главный регулятор транскрипции для роста и дифференцировки ТЕС, а снижение экспрессии гена FOXP1 способствует возрастной атрофии тимуса. Внутритимусная инъекция FOXP1 перепрограммирует клетки эмбриональных фибробластов, значительно отодвигая возрастную инволюцию.

Трансплантация тимуса — это компенсаторная стратегия, применяемая в клинической практике для лечения пациентов с синдромом Диджорджи, рожденных без функционирующего тимуса, для генерации Т-клеток. Однако, трансплантация тимуса не может облегчить индуцированное аутореактивными Т-клетками воспаление, которое является мощной предпосылкой к воспалительному цитокиновому шторму у пожилых людей.

Другой, более практичный с клинической точки зрения подход к омоложению тимуса — использование цитокинов, факторов роста, гормонов и других факторов, передающихся с кровью. Например, разработан гибридный белок, который объединил IL-7 и N-концевой внеклеточный домен CCR9 и восстановил архитектуру тимуса и тимопоэз у животных [43]. Рекombинантный ИЛ-7 использовался при лечении тяжелых пациентов с COVID-19. Результаты показали возвращение уровней CD4+ и CD8+ Т-клеток к референсному уровню [44, 45].

Есть сведения, что гормон роста (СТГ) играет роль в омоложении тимуса и способствует восстановлению иммунитета, стимулируя выработку инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), который действует на стромальные клетки тимуса и стимулирует выработку IL-7. Было предложено использо-

вать СТГ для снижения уязвимости некоторых групп риска пациентов во время пандемии COVID-19 [43].

Для функционального восстановления периферических Т-лимфоцитов предлагалось несколько стратегий. Например, стареющие Т-клетки имеют повышенную экспрессию PD-1 (белка программируемой клеточной гибели), поэтому блокирование PD-1 на CD4 и CD8 Т-клетках с помощью антител против PD-1 у пожилых людей может частично восстановить сниженную продукцию IFN- γ [46]. Поскольку у пожилых людей есть хронические воспалительные состояния, которые могут подавлять иммунные ответы и эффективность вакцинации, снижение длительной самореактивности вызванного воспаления посредством подавления mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих) является также многообещающей стратегией. mTOR — цитоплазматическая протеинкиназа, играющая ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации и метаболизма в ответ на воздействие митогенов, например, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и инсулина, а также нутриентов, таких как аминокислоты, глюкоза, жирные кислоты. TOR стимулирует рост клеток и вызывает их гипертрофию. Например, метформин, ингибирующий mTOR, увеличивал продолжительность жизни и тормозил развитие рака молочной железы у трансгенных HER-2/неу мышей. Показано также, что угнетение TOR, достигаемое генетическими модификациями или воздействием антибиотика рапамицина, увеличивает продолжительность жизни дрожжей, нематод, плодовых мух, дрозофил, мышей, и тормозит развитие некоторых индуцируемых канцерогенами опухолей. Путь передачи сигналов mTOR регулирует и различные аспекты иммунного ответа, включая дифференциацию субпопуляций Т-клеток, функцию и пролиферацию Treg-клеток, а также образование Т-клеток памяти. Было показано, что рапамицин (ингибитор mTOR) увеличивает клеточную память после вакцинации. Комбинация низких доз ингибиторов mTOR RAD001 и BEZ235 усиливала ответ антител на вакцинацию против гриппа и снижала частоту респираторных инфекций у пожилых людей, что свидетельствовало о потенциальной роли сигнального пути mTOR в эффективности вакцинации пожилых людей (или лечения часто и длительно болеющих ОРВИ детей — от авторов). Дозировка должна быть одним из ключевых факторов, поскольку активация передачи сигналов mTOR также участвует в дифференцировке субпопуляций Th1 и Th17. Следовательно, ингибиторы mTOR могут являться потенциальной иммунорегуляторной мишенью во время вакцинации и лечения COVID-19 среди пожилого населения [47-52].

Синдром цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 в основном индуцируется семейством IL-1, IL-6 и TNF- α (фактор некроза опухоли альфа), среди которых уровень TNF- α в сыворотке отрицательно коррелирует с функцией Т-клеток, подавляя экспрессию костимулирующей молекулы CD28.

Ингибирование TNF- α антителом или ингибитором рецептора TNF- α задерживает потерю экспрессии CD28 на CD8 Т-клетках во время репликативного старения. Аналогичным образом, TNF- α подавляет иммунные ответы В-клеток, а В-клетки у пожилых людей продуцируют более высокий TNF- α , чем у молодых людей. По мнению некоторых исследователей, противовоспалительные препараты, такие как аспирин, потенциально могут восстановить адаптивный иммунный ответ на COVID-19 у пожилых людей. Они предполагали, что аспирин был способен увеличивать продукцию IFN- γ клетками Th1, что может быть благоприятным для противовирусного иммунитета [53-56].

Описывают положительный эффект у Азоксимера бромид (полиоксидоний), который, по мнению авторов, индуцирует созревание дендритных клеток с повышением экспрессии костимулирующих молекул CD80+/86+, ICOSL, необходимых для последующей активации Т-фолликулярных клеток (Т-хелперы, являются субпопуляцией CD4+ Т-лимфоцитов), которые являются ключевым звеном в продукции специфических высокоаффинных антител В-клетками [26, 57-59].

Таким образом, исходя из вышесказанного, можно сделать выводы, что на данном этапе развития

науки о тимусе еще сложно адекватно оценить его роль в защите от многих вирусных заболеваний у человека, где преимущественно акцентировано клеточное звено иммунитета. Это касается вирусов, передающихся контактно бытовым или респираторным (включая SARS-COV-2), и инвазивным путем (например, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека) и др. Проблема по сути мультифакторная, где, помимо тимуса, много других участников в континууме иммунной системы, обеспечивающих охрану постоянства внутренней среды организма и с которыми вилочковая железа связана реципрокными связями. Тем не менее, дальнейшие исследования в области генетики, цитологии, морфологии, физиологии, патофизиологии, функциональной диагностики (и др.) тимуса и смежных органов и клеточных образований позволят решить задачу комплиментарного лечебного и профилактического контроля за инфекционным процессом, опухолевым ростом, аутоагрессией, трансплантацией органов и тканей и т.д. А также приблизится к пониманию основной или опосредованной роли вилочковой железы в сложном реципрокном процессе взаимодействия вышперечисленных органов и систем в противостоянии такой вирусной инфекции, как COVID-19.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc.* 2020; 119: 670-673.
2. Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol.* 2007; 211: 144-156.
3. Garly ML, Trautner SL, Marx C, Danebod K, Nielsen J, Ravn H, et al. Thymus size at 6 months of age and subsequent infant mortality. *J Pediatr.* 2008; 153: 683-688.
4. Drabkin MJ, Meyer JI, Kanth N, Lobel S, Fogel J, Grossman J, Krumenacker JH. Age-stratified patterns of thymic involution on multidetector CT. *J Thorac Imaging.* 2018; 33: 409-416.
5. Zhang Y, Chua SJr. Leptin function and regulation. *Compr Physiol.* 2017; 8(1): 351-369.
6. Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol.* 2007; 211: 144-156.
7. Güneş H, Dinçer S, Acıpayam C, Yurttutan S, Özkars MY. What chances do children have against COVID-19? Is the answer hidden within the thymus? *Eur J Pediatr.* 2021; 180(3): 983-986. doi: 10.1007/s00431-020-03841-y.
8. Palmer S, Cunniffe N, Donnelly R. COVID-19 hospitalization rates rise exponentially with age, inversely proportional to thymic T-cell production. *J R Soc Interface.* 2021; 18(176): 20200982. doi: 10.1098/rsif.2020.0982.
9. Kellogg C, Equils O. The role of the thymus in COVID-19 disease severity: implications for antibody treatment and immunization. *Hum Vaccin Immun other.* 2021; 17(3): 638-643. doi: 10.1080/21645515.2020.1818519.
10. Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, Gage EA, Massey JM, Haynes BF, et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature.* 1998; 396(6712): 690-695. doi:10.1038/25374.
11. Picker LJ, Treer JR, Ferguson-Darnell B, Collins PA, Buck D, Terstappen LW. Control of lymphocyte recirculation in man. I. Differential regulation of the peripheral lymph node homing receptor L-selectin on T cells during the virgin to memory cell transition. *J Immunol.* 1993; 150: 1105-1121.
12. Çakmak V, Yılmaz A, Sarı T, Çakmak P, Özen M, Herek D, Oskay A. Evaluation of the chest computed tomography and hemogram data in patients with COVID-19: the importance of thymus. *Turk J Med Sci.* 2021; 51(3): 991-1000. doi: 10.3906/sag-2007-306.
13. Wang W, Thomas R, Oh J, Su DM. Thymic Aging May Be Associated with COVID-19 Pathophysiology in the Elderly. *Cells.* 2021; 10(3): 628. doi: 10.3390/cells10030628.
14. Raynor J, Lages CS, Shehata H, Hildeman DA, Choungnet CA. Homeostasis and function of regulatory T cells in aging. *Curr Opin Immunol.* 2012; 24: 482-487.

15. Tsukamoto H, Clise-Dwyer K, Huston GE, Duso DK, Buck AL, Johnson LL, et al. Age-associated increase in lifespan of naive CD4 T cells contributes to T-cell homeostasis but facilitates development of functional defects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 18333-18338.
16. Chougnet CA, Tripathi P, Lages CS, Raynor J, Sholl A, Fink P, et al. A Major Role for Bim in Regulatory T Cell Homeostasis. *J Immunol*. 2010; 186: 156-163.
17. Lins, MP, Smaniotto S. Potential impact of SARS-CoV-2 infection on the thymus. *Can J Microbiol*. 2020; 67: 1-6.
18. Wang K, Chen W, Zhou YS, Lian JQ, Zhang Z, Du P, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv*. 2020 [In press].
19. Heshui Shi, Xiaoyu Han, Nanchuan Jiang, Yukun Cao, Osamah Alwalid, Jin Gu, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(4): 425-434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
20. Hin Chu, Jie Zhou, Bosco Ho-Yin Wong, Cun Li, Zhong-Shan Cheng, Xiang Lin, et al. Productive replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus in monocyte-derived dendritic cells modulates innate immune response. *Virology*. 2014; 454-455: 197-205. doi: 10.1016/j.virol.2014.02.018.
21. Zhou J, Chu H, Li C, Wong BHY, Cheng ZS, Poon VKM, Sun T, Lau CCY, Wong KKY, Chan JYW, Chan JFW, To KKW, Chan KH, Zheng BJ, Yuen KY. Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis. *J Infect Dis*. 2014; 209: 1331-1342.
22. Yaqinuddin A, Kashir J. Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Monalizumab, Cholroquine, and antiviral agents. *Med Hypotheses*. 2020; 140: 109777. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109777.
23. Cuvelier P, Roux H, Couëdel-Courteille A, Dutrieux J, Naudin C, Charmeteau de Muylder B, et al. Protective reactive thymus hyperplasia in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2021; 25(1): 4. doi: 10.1186/s13054-020-03440-1.
24. Abramov D. (2021) Scientists have determined the specificity of the immune response to coronavirus //website ria.ru 09/21/2021. Russian (Абрамов Д. (2021) Ученые определили специфику иммунного ответа на коронавирус //сайт ria.ru 21.09.2021) <https://ria.ru/20210921/koronavirus-1751133569.html>
25. Bregel LV, Kostik MM, Fell LZ, Efremova OS, Soboleva MK, Krupskaya TS, Matyunova AE. Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 infection. *Pediatrics*. 2020; 99(6): 209-219. Russian (Брегель Л.В., Костик М.М., Фелль Л.З., Ефремова О.С., Соболева М.К., Крупская Т.С., Матюнова А.Е. Болезнь Kawasaki и мультисистемный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 детей //Педиатрия. 2020. Т. 99, № 6. С. 209-219.) doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-209-219.
26. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association. *Eur Heart J*. 2020; 41: 1858.
27. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones C, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324(3): 259-269.
28. Bunyavanich S, DoA, VicencioA. Nasal Gene Expres – sion of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*. 2020; 323(23): 2427-2429.
29. Sharif-Askari NS, Sharif-Askari FS, Alabed M, Temsah M-H, Al Heialy S, Hamid Q, Halwani R. Airways Expression of SARS-CoV-2 Receptor, ACE2, and TMPRS 2 Is Lower in Children Than Adults and Increases with Smoking and COPD. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020; 18: 1-6. doi: 10.1016/j.omtm.2020.05.013.
30. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(5): 259-260.
31. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020; 130(5): 2620-2629.
32. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020; 92(4): 424-432.
33. Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. RETRACTED ARTICLE: SARS-CoV-2 infects T-lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol*. 2020; 1-3: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0424-9>.
34. Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH. COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease. *J Immunol*. 2020; 205(1): 12-19.
35. Wu L, O’Kane AM, Peng H, Bi Y, Motriuk-Smith D, Ren J. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem Pharmacol*. 2020; 178: 114114.
36. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506.
37. Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(11): 2985-2991.
38. Liu X, Liu Y, Wang L, Hu L, Liu D, Li J. Analysis of the prophylactic effect of thymosin drugs on COVID-19 for 435 medical staff: A hospital-based retrospective study. *J Med Virol*. 2021; 93(3): 1573-1580. doi: 10.1002/jmv.26492.
39. Naylor PH, Mutchnick MG. Immunotherapy for hepatitis B in the direct acting antiviral era: Reevaluating the thymosin α 1 efficacy trials in the light of a combination therapy approach. *J Viral Hepat*. 2018; 25(1): 4-9.
40. Matteucci C, Grelli S, Balestrieri E, Minutolo A, Argaw-Denboba A, Macchi B, et al. Thymosin alpha 1 and HIV-1: recent advances and future perspectives. *Future Microbiol*. 2017; 12(2): 141-155. doi: 10.2217/fmb-2016-0125.
41. Yueping Liu, Yue Pan, Zhenhong Hu, Ming Wu, Chenhui Wang, Zeqing Feng, et al. Thymosin Alpha 1 Reduces the Mortality of Severe Coronavirus Disease 2019 by Restoration of Lymphocytopenia and Reversion of Exhausted T Cells. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(16): 2150-2157. doi: 10.1093/cid/ciaa630.

42. Khavinson VK, Kuznik BI, Trofimova SV, Volchkov VA, Rukavishnikova SA, Titova ON, et al. Results and Prospects of Using Activator of Hematopoietic Stem Cell Differentiation in Complex Therapy for Patients with COVID-19. *Stem Cell Rev Rep*. 2021; 17(1): 285-290. doi: 10.1007/s12015-020-10087-6.
43. Henson SM, Snelgrove R, Hussell T, Wells DJ, Aspinall R. An IL-7 Fusion Protein That Shows Increased Thymopoietic Ability. *J Immunol*. 2005; 175: 4112-4118.
44. Laterre PF, François B, Collienne C, Hantson P, Jeannet R, Remy KE, Hotchkiss RS. Association of Interleukin 7 Immunotherapy with Lymphocyte Counts Among Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open*. 2020; 3: e2016485.
45. Monneret G, De Marignan D, Coudereau R, Bernet C, Ader F, Frobert E, et al. Immune monitoring of interleukin-7 compassionate use in a critically ill COVID-19 patient. *Cell Mol Immunol*. 2020; 17: 1001-1003.
46. Lages CS, Lewkowich I, Sproles A, Wills-Karp M, Chougnet C. Partial restoration of T-cell function in aged mice by in vitro blockade of the PD-1/ PD-L1 pathway. *Aging Cell*. 2010; 9: 785-798.
47. Araki K, Turner AP, Shaffer VO, Gangappa S, Keller SA, Bachmann MF, et al. mTOR regulates memory CD8 T-cell differentiation. *Nature*. 2009; 460(7251): 108-112. doi: 10.1038/nature08155.
48. Mannick JB, Morris M, Hockey H-U.P, Roma G, Beibel M, Kulmatycki K, et al. TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly. *Sci Transl Med*. 2018; 10(449): eaaq1564. doi: 10.1126/scitranslmed.aaq1564.
49. Kennedy RB, Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Oberg AL, Zimmermann MT, Grill DE, Poland GA. Immunosenescence-Related Transcriptomic and Immunologic Changes in Older Individuals Following Influenza Vaccination. *Front Immunol*. 2016; 7: 450.
50. Maciolek J, Pasternak JA, Wilson HL. Metabolism of activated T lymphocytes. *Curr Opin Immunol*. 2014; 27: 60-74.
51. Elahi A, Sabui S, Narasappa NN, Agrawal S, Lambrecht NW, Agrawal A, Said HM. Biotin Deficiency Induces Th1- and Th17-Mediated Proinflammatory Responses in Human CD4+ T Lymphocytes via Activation of the mTOR Signaling Pathway. *J Immunol*. 2018; 200: 2563-2570.
52. Zhang F, Liu G, Li D, Wei C, Hao J. DDIT4 and Associated IncDDIT4 Modulate Th17 Differentiation through the DDIT4/TSC/mTOR Pathway. *J Immunol*. 2018; 200: 1618-1626.
53. Tang L, Yin Z, Hu Y, Mei H. Controlling Cytokine Storm Is Vital in COVID-19. *Front Immunol*. 2020; 11: 570993.
54. Kempuraj D, Selvakumar GP, Ahmed ME, Raikwar SP, Thangavel R, Khan A, et al. COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. *Neuroscientist*. 2020; 26: 402-414.
55. Frasca D, Diaz A, Romero M, Landin AM, Blomberg BB. High TNF- α levels in resting B cells negatively correlate with their response. *Exp Gerontol*. 2014; 54: 116-122.
56. Khan SI, Shihata WA, Andrews KL, Lee MKS, Moore X-L, Jefferis A-M, et al. Effects of high- and low-dose aspirin on adaptive immunity and hypertension in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *FASEB J*. 2019; 33(1): 1510-1521. doi: 10.1096/fj.201701498RR.
57. Alexia C, Cren M, Louis-Plence P, Vo D-N, El Ahmadi Y, Dufourcq-Lopez E, et al. Polyoxidonium[®] activates cytotoxic lymphocyte responses through dendritic cell maturation: Clinical effects in breast cancer. *Front Immunol*. 2019; 10: 2693. doi: 10.3389/fimmu.2019.02693.
58. Talayev VYu, Matveichev AV, Zaichenko IE, Talaeva MV, Babaykina ON, Voronina EV. Polyoxidonium[®] vaccine adjuvant enhances the immune response to low dose of influenza antigens. *Scientific support of anti-epidemic protection of the population: urgent problems and solutions: collection of scientific papers*. Nizhny Novgorod: Remedium Volga Region, 2019. P. 363-365. Russian (Талаев В.Ю., Матвейчев А.В., Заиченко И.Е., Талаева М.В., Бабайкина О.Н., Воронина Е.В. Вакцинный адъювант Полиоксидоний[®] усиливает иммунный ответ на низкую дозу антигенов гриппа // Научное обеспечение противозидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения: сборник научных трудов. Н.Новгород: Ремедиум Приволжье, 2019. С. 363-365.)
59. Kostinov MP, Markelova EV, Svitich OA, Polishchuk VB. Immune mechanisms of SARS-CoV-2 and potential drugs in the prevention and treatment of COVID-19. *Pulmonology*. 2020; 30(5): 700-708. Russian (Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитич О.А., Полищук В.В. Иммунные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19 // Пульмонология. 2020. Т. 30, № 5. С. 700-708.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

РОВДА Юрий Иванович, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России
Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

РОВДА Юрий Иванович, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

ROVDA Yuriy Ivanovich, doctor of medical sciences, professor, professor for department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

ВЕДЕРНИКОВА Алена Владимировна, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: cmombilla@gmail.com

VEDERNIKOVA Alena Vladimirovna, assistant, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: cmombilla@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

МИНЯЙЛОВА Наталья Николаевна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
E-mail: mnn1911@mail.ru

ШАБАЛДИН Андрей Владимирович, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и ПП, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

ШМАКОВА Ольга Валерьевна, канд. мед. наук, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
E-mail: shmakova.olg@yandex.ru

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и ПП, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru

СТРОЕВА Вероника Павловна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

MINYAYLOVA Natalia Nikolaevna, doctor of medical sciences, docent, professor for department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
E-mail: mnn1911@mail.ru

SHABALDIN Andrey Vladimirovich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of polyclinic pediatrics, propedeutics of children diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

SHMAKOVA Olga Valerievna, candidate of medical sciences, docent, head of the department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
E-mail: shmakova.olg@yandex.ru

CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of children diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru

STROEVA Veronika Pavlovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.