

Статья поступила в редакцию 2.11.2022 г.

**Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Ведерникова А.В., Халивопуло И.К., Шабалдин А.В., Лобыкина А.А., Шмакова О.В., Зинчук С.Ф., Черных Н.С., Сохарев В.В., Юнкина Я.В.**  
*Кемеровский государственный медицинский университет,  
Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,  
ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,  
г. Кемерово, Россия*

## АСПЕКТЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТИМУСА) ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (ЧАСТЬ VI). АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ «ТИМУСОПОСРЕДОВАННЫХ» ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Исследования препаратов, влияющих на Т-клеточное звено иммунитета, начавшиеся в середине 20 века, продолжаются, не теряя актуальности и сейчас. В медицинском сообществе предпринималось множество попыток создания лекарств из экстрактов из тимуса, имеющих пептидную основу. Часть из которых – «тималин», «тимозин», «тактивин», используется и в настоящее время, правда, с более узким спектром показаний. Ушла в прошлое эпоха использования этих препаратов, например, при иммунодепрессии кроветворения, при первичных иммунодефицитных состояниях, при лечении острой септической и гнойно-воспалительной патологии, у часто и длительно болеющих детей (с сочетанной тимомегалией) и т.д.

Этому способствовало развитие новых диагностических технологий, доказывающих многокомпонентность регуляторных структур системы иммунитета, которые нельзя полностью втиснуть в прокрустово ложе действия только тимических пептидов. Но в последние годы получены позитивные результаты использования этих препаратов у пациентов с COVID-19 и с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), а также при лечении лимфоцитопении у ребенка грудного возраста.

Помимо пептидов тимуса, предлагается применение соматотропного гормона (СТГ), действующего как стимулятор стромальных клеток вилочковой железы. В разных странах мира ведутся исследования, направленные на предотвращение инволюции тимуса, рассматриваются способы восстановления вилочковой железы: от применения корейского красного женьшеня до трансплантации клеток-предшественников. Помимо этого, ведется активная работа в попытке создания искусственного тимуса на базе клеток вилочковой железы, включенных в нановолокна.

В настоящее время выделены сотни видов первичных иммунодефицитов (ПИД), усовершенствованы и открыты новые методы и маркеры диагностики, что позволило переоценить роль тимомегалии и микротимуса в происхождении иммунодефицита у детей, хотя факты повышенной заболеваемости (чаще вирусной этиологии) у детей раннего возраста, имеющих данные биполярные состояния тимуса, трудно оспорить, тем более, когда последующий многолетний катамнез этих детей серьезно не подвергался научному анализу.

И, если принимать во внимание положение о том, что клиническое проявление первичного иммунодефицитного состояния возможно в любом возрасте, то наличие критичной тимомегалии или микротимуса (даже преходящей) в раннем возрасте могут быть «первыми ласточками» этого синдрома, который клинически проявится намного позднее, тогда, когда к этому добавятся и процессы возрастной инволюции ВЖ. В любом случае данная категория детей требует дальнейшего изучения и пристального внимания ученых с целью разработки современных методов диагностики и лечения.

**Ключевые слова:** тимус; дети; инволюция тимуса; иммунодефицит; тактивин; пептиды тимуса; тимомегалия

**Rovda Yu.I., Minyailova N.N., Vedernikova A.V., Khalivopulo I.K., Shabaldin A.V., Lobykina A.A., Shmakova O.V., Zinchuk S.F., Chernykh N.S., Sokharev V.V., Yunkina Ya.V.**

*Kemerovo State Medical University,  
Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,  
Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

### THE THYMUS GLAND (THYMUS) ASPECTS IN CHILDREN (PART VI). ASPECTS OF TREATMENT AND PREVENTION OF "THYMUS-MEDIATED" (TO A CERTAIN EXTENT) PATHOLOGICAL CONDITIONS

Studies of drugs that affect the T-cell link of immunity, which began in the middle of the 20th century, continue without losing relevance even now. There have been many attempts in the medical community to create drugs from thymus extracts that have a peptide base. Some of which – "thymalin", "thymosin", "tactivin", are used at the present time, though with a

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2022-4-18-28



WCAUJI

Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Ведерникова А.В., Халивопуло И.К., Шабалдин А.В., Лобыкина А.А., Шмакова О.В., Зинчук С.Ф., Черных Н.С., Сохарев В.В., Юнкина Я.В. АСПЕКТЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТИМУСА) ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (ЧАСТЬ VI). АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ «ТИМУСОПОСРЕДОВАННЫХ» ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №4(91). С. 18-28.



narrower range of indications. Gone is the era of the use of these drugs, for example, in immunosuppression of hematopoiesis, in primary immunodeficiency states, in the treatment of acute septic and purulent-inflammatory pathologies, in frequently and long-term ill children (with combined thymomegaly), etc.

This was facilitated by the development of new diagnostic technologies that prove the multicomponent nature of the regulatory structures of the immune system, which cannot be fully squeezed into the Procrustean bed of the action of only thymic peptides. But in recent years, positive results have been obtained using these drugs in patients with COVID-19, and with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), as well as in the treatment of lymphocytopenia in an infant.

In addition to thymus peptides, the use of growth hormone (GH) is proposed, which acts as a stimulator of thymus stromal cells. In different countries of the world, research is being conducted aimed at preventing thymus involution, ways to restore the thymus gland are being considered: from the use of Korean red ginseng to progenitor cell transplantation. In addition, active work is underway in an attempt to create an artificial thymus based on thymus cells embedded in nanofibers.

Currently, hundreds of types of primary immunodeficiencies (PID) have been identified, new diagnostic methods and markers have been improved and discovered, which has made it possible to overestimate the role of thymomegaly and microthymus in the origin of immunodeficiency in children, although the facts of increased morbidity (often viral etiology) in young children with data bipolar states of the thymus are difficult to dispute, especially when the subsequent long-term follow-up of these children was not seriously subjected to scientific analysis.

And if we take into account the position that the clinical manifestation of a primary immunodeficiency state is possible at any age, then the presence of critical thymomegaly or microthymus (even transient) at an early age can be the "first signs" of this syndrome, which will clinically manifest itself much later, then, when the processes of age-related involution of the VJ are added to this. In any case, this category of children requires further study and close attention of scientists in order to develop modern methods of diagnosis and treatment.

**Key words:** thymus; children; thymus involution; immunodeficiency; taktivin; thymus peptides; thymomegaly

Эмпирическим и, в определенной степени, научным подходом в лечении часто болеющих детей с синдромом тимомегалии ознаменовалась 2-я половина 20 века, когда появились доказательства, что тимус является органом, ответственным за развитие иммунокомпетентных клеток, которые составляют специфическую клеточную популяцию тимус-зависимых (Т) лимфоцитов. Появились доказательства участия этих клеток в противовирусной, антибактериальной (за счет кооперации и управления В-лимфоцитарным звеном), противоопухолевой (и пр.) защите, в формировании иммунной толерантности. Установлено, что различные стадии пролиферации, деления, метаболическая и функциональная активность клеток тимуса контролируются различными биологически активными веществами (БАВ — до 40 видов), подразделяющимися на цитокины (гамма-интерферон, интерлейкины, фактор некроза опухолей, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и др.) и на тимические гормоны (тимозин, тимический гуморальный и тимический десятый фактор, тимулин, тимопозтин и тимостимулин и др.) [1].

Формирование концепции пептидной регуляции биологических функций организма с самого начала сопровождалось попытками применить полученную информацию для разработки новых высокоэффективных лекарств на основе регуляторных пептидов [2]. Еще не была установлена биологическая роль гормональных веществ и БАВ тимуса, тем не менее, научным сообществом предпринимались разработка и применение различных схем лечения этими гуморальными факторами, полученными фармакологическим путем. Наиболее позитивными были результаты применения заместительной терапии ВВИГ при иммунодефицитных состояниях, обусловленных отсутствием или снижением продукции иммуноглобулинов. Что касается лекарственной модуляции каких-то дефектов в Т-клеточном звене иммунной системы, наука пока не дает однозначных рекомендаций.

Исследования в области органотипических биопрепаратов в 70-х годах прошлого столетия В.Г. Морозовым и В.Х. Хавинсоном привели к созданию оригинальной технологии получения экстрактов органов путем кислотного гидролиза с последующим выделением ацетоном. Таким способом получены экстракты из тимуса, костного мозга, селезенки, коры и белого вещества головного мозга, эпифиза и др., состоящие из комплексов пептидов различной величины, причем олигопептидный состав такого комплекса может изменяться в широких пределах [2]. В эти же годы были получены тимозины, тимический гуморальный фактор, тимопозтин, тимостерин, тимический полипептидный препарат, растворимый фактор тимуса, тимостимулин, вилозен, тaktivин, тималин и др. Для российского читателя наибольший интерес представляют три из них: тимозин, тaktivин, тималин; два из которых (тaktivин и тималин) являются официально зарегистрированными в Российской Федерации лекарственными средствами [2].

Именно это время (последняя четверть XX и начало XXI столетия) ознаменовалось широким применением в клинической практике этих препаратов. Так, в 1981 году В.Я. Арионом и соавторами из аутолизата тимуса был получен тaktivин — комплексный препарат, содержащий пептиды с молекулярной массой от 1,5 до 6 кДа. В своей монографии «Клиническая фармакология тимогена» проф. Смирнов В.С. (2004) приводит результаты работы авторского коллектива В.Я. Ариона, согласно которым в экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях тaktivин эффективно восстанавливал сниженную или подавленную иммунологическую реактивность. Введение препарата мышам СВА с индуцированной бензолем депрессией иммунитета восстанавливало количество ЕК-клеток и Т-киллеров до исходного уровня, повышало содержание тимического сывороточного фактора и активность экспрессии дифференцировочных рецепторов лимфоцитов. За время, прошед-

шее с момента создания препарата, авторы использовали его для лечения широкого круга заболеваний, сопровождавшихся формированием вторичного иммунодефицитного состояния. Авторы отмечали положительный эффект препарата при радиационной иммунодепрессии кроветворения, первичных иммунодефицитных состояниях (атаксия-телеангиэктазия, врожденные нарушения тимической регуляции), лечении генерализованных форм герпеса, рассеянном склерозе, острой септической и гнойно-воспалительной патологии, острых и хронических инфекционных процессах (Арион, 1989). Во всех этих случаях после курса тактивина отмечали нормализацию состояния иммунной системы, сокращение продолжительности заболевания и повышение эффективности специфической терапии [2-6].

Открытие роли тимуса в регуляции иммунитета не дало убедительного ответа на вопрос о значении для живых организмов крупного тимуса (в частности, у детей раннего возраста): часть исследователей расценивала данное состояние как норму, как адекватную реакцию на стресс, обращая внимание на то, что крупный тимус выявляется у крупных детей; другая – считала такое состояние тимуса необычным, сопряженным с высокой склонностью к частому возникновению и затяжному течению острых респираторных заболеваний (герпес-вирусы и др. внутриклеточные патогены), нередко сопровождающихся повторными эпизодами стенозирующего ларингита и/или обструктивного бронхита и другими осложнениями респираторного тракта [5, 7-10]. В этом случае доминировала точка зрения о том, что ТМ – это иммунодефицитный синдром, чаще транзиторный, с преимущественным нарушением Т-клеточного звена [8, 11-15], что в ряде случаев являлось основанием для использования в педиатрической практике экстракта тимуса – тактивина [3-5, 16-18]. За тимомегалию чаще принимались величины массы/объема вилочковой железы более 90 перцентили в таблицах для конкретного возраста [19, 20].

Вагановым П.Д., Арионом В.Я., Донецковой А.Д. и соавт. было показано, что тактивин оказывает положительное влияние, направленное на предупреждение частых интеркуррентных инфекций при тимомегалии у детей. Обобщенно, при терапии тактивин у этих детей во время острого респираторного процесса отмечалась положительная динамика: более быстрое исчезновение кашля, были менее выраженные катаральные явления, регистрировалось отсутствие затяжного и осложненного течения заболевания; в иммунологическом плане тактивин способствовал увеличению количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD4, CD8). После применения препарата в сочетании с комплексной терапией ими определено статистически значимое повышение содержания ТРЭК в лимфоцитах периферической крови [3-5, 17]. Авторы полагают, что основой фармакологического действия тактивина является стимуляция Т-клеточного иммунного ответа при его снижении: усиление выра-

ботки Th1-цитокинов (в том числе IL-2 и IFN $\gamma$ ) и активности цитотоксических Т-клеток, нормализация численности Т-лимфоцитов, соотношения Т- и В-клеток, а также субпопуляций Т-клеток; более благоприятное воздействие на функцию кроветворных стволовых клеток [3, 5, 17, 18].

Кузьменко Л.Г. и соавт. (2017) описывают успешный результат лечения тактивиним лимфоцитопении у ребенка грудного возраста (и во многом – основного заболевания), обусловленной длительным применением ГКС и развитием атрофии тимуса, сопряженной с тяжело протекающим гнойным менингитом и формированием абсцесса в левой лобно-теменной области [16]. В определенной степени авторы рассматривают количество Т-лимфоцитов в периферической крови как скрининговый маркер тимуса и, косвенно, его функциональной активности. Развитие критических инволюций тимуса [микротимус – (масса органа менее 1 г) – во время заболевания, и тимомегалия (масса органа более 60 г) – спустя год после клинического выздоровления] и сопряженное с ними появление такого тяжелого заболевания, возможно, было обусловлено конституционально [16, 19]. Не исключено, что данная чрезмерная морфометрическая реакция могла быть только у морфологически скомпрометированного органа еще на этапе внутриутробного развития.

В последние несколько лет, с развитием диагностических технологий по выявлению иммунологических биомаркеров, например, таких как TREC (KREC), определение функциональной активности различных белков (WAS, SAP, IXPAP, FOXP3), бурст-тест, секвенирование по Сэнгеру и секвенирование нового поколения (NGS), среди детей групп медико-биологического риска все чаще выявляются первичные иммунодефицитные и иммунодисрегуляторные состояния (ПИДС) [21]. В среднем, частота генетических дефектов иммунных клеток составляет 1 на 10 000, и это только для верифицированной группы ПИДС, исключая селективный дефицит IgA [22]. К настоящему моменту описано более 415 ПИДС (из 10000 предполагаемых), для большинства из которых установлена молекулярная основа патогенеза и прослежены фенотипические проявления [23].

Появление и разработка этих методов диагностики, новой концепции о клеточной регуляции способствовали в том числе и переоценке роли тимомегалии (и микротимуса) в происхождении иммунодефицита и связанной с ними избыточной инфекционной заболеваемости респираторного тракта у детей раннего возраста. С современных позиций у таких детей речь не идет о клинически значимом иммунодефицитном состоянии, и обоснованием для этого является то, что эпизоды той же тимомегалии и респираторной вирусной инфекции транзиторны, иммунный профиль сыворотки крови без особых стабильных изменений; дети в целом имеют благоприятный прогноз. Эффективность использования иммуномодуляторов при респираторных вирусных инфекциях также в

настоящее время подвергается сомнению [24-26]. Стали более демократичными критерии ЧДБ детей раннего возраста [21]. Что касается самого синдрома тимомегалии, то он практически не упоминается в иностранной литературе, например, в электронной версии всемирно известного учебника по педиатрии Nelson Textbook of Pediatrics, 19-th edition [27]. На это указывают и некоторые отечественные исследователи [28]. Стойкую **врожденную гипоплазию тимуса (микротимус)** в детском возрасте часто ассоциируют с первичными иммунодефицитными состояниями [19]. Ряд наследственных синдромов с гипоплазией тимуса ассоциирован также с патологией нервной, эндокринной систем, развитием мезенхимальных злокачественных опухолей [28].

Тем не менее, оценивая огромный многолетний массив пула исследований (в основном отечественных авторов), касающийся проблемы тимомегалии (микротимуса) у детей, факт о более избыточной у них заболеваемости (чаще вирусной этиологии) респираторного тракта трудно оспорить. Вместе с этим, нет достаточно убедительных сравнительных катамнестических лонгитудинальных исследований здоровья детей (имеющих в раннем детстве крайние биполярные трансформации ТМ) на протяжении жизни, если иметь в виду научно доказанные факты клинического дебюта ПИДС в различном возрасте (в т.ч. и преклонном). Может быть, эти трансформации тимуса в детстве «первые ласточки» генетически детерминированного ИДС, который проявится клинически намного позднее, когда к этому добавятся и процессы возрастной инволюции ВЖ. Данная точка зрения заслуживает внимания еще и потому, что на сегодня еще нет достаточно надежной и доступной скрининговой диагностики, которая могла бы обеспечить раннее выявление ПИДС. Практика выявления ПИДС основана на применении выше обозначенных дорогостоящих методов в случаях уже клинически зримого иммунодефицита, а случаям биполярных трансформаций тимуса в раннем детстве не придают значения (а чаще, родители или сами пациенты об этом не помнят, или в медицинских документах эти факты не отражаются). По крайней мере, в доступных литературных источниках данному предположению нет доказательств, утверждающих обратное.

Данный ряд суждений по данному научному направлению имеет не только теоретический характер, но и важен с практической точки зрения. Поскольку любая критическая инволюция тимуса, либо врожденная морфологическая несостоятельность, сопровождается потерей числа генерируемых и экспортируемых клеток и терапия на заместительной или стимулирующей основе может стать альтернативной стратегией для восстановления органа, увеличения пролиферации тимоцитов и экспорта зрелых Т-клеток в периферические лимфоидные органы. И здесь тоже может быть правомочна рекомендация академика А.Г. Румянцева о том, что эмпирический выбор иммунотерапевтических опций оправдан как с точки зрения желания помочь боль-

ному, так и с точки зрения оценки ятрогенных последствий иммунотерапии [22]. Ниже приведены достаточно современные примеры именно такого подхода в реабилитации иммунной системы. В частности, в области терапии заболевания, вызванного COVID-19, опосредованно или напрямую имеющей отношение к вилочковой железе.

Так, исследование с применением Тимозина, проведенное в 2-х больницах г. Ухань (Китай), дало позитивный результат [27]. Тимозин – первый из пептидов тимуса. Выделенные А.Л. 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 тимопептином. В данном клиническом эксперименте 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 лечения, лечение Тимозином альфа (Тa1) значительно снизило смертность пациентов с тяжелой формой COVID-19 (11,1 % против 30,0 %,  $p = 0,044$ ). Тa1 увеличивал количество Т-клеток в крови у пациентов с COVID-19 с тяжелой лимфоцитопенией. В таких условиях Тa1 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 и 650 в мкл, соответственно, получили больше преимуществ от применения Тa1. Препарат также восстанавливал иммунитет за счет стимулирования выработки этих клеток тимусом во время тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома на фоне пневмонии [29].

В России также проводились исследования влияния терапии пептидными препаратами на течение заболевания, вызванного коронавирусом [30]. Так, в объединенном исследовании российских и израильских ученых изучалось влияние препарата Тималин. 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. В выше обозначенное 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 [30]. При оценке результатов эксперимента был сделан вывод о том, что включе-

ние Тималина в комплексную терапию пациентов с COVID-19 способствовало улучшению работы Т-клеточной системы и, самое главное, нормализации уровня цитокина ИЛ-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 увеличения свертывания крови. Эти результаты подтверждают ранее выявленную роль тимуса в центральной регуляции не только иммунной системы, но и системы гемостаза [30]. Таким образом, данное исследование о включении Тималина в комплексную терапию с обязательным применением антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 дало повод авторам считать физиологически и патогенетически оправданным.

Необходимо указать и на наличие посредственных результатов применения того же тимозина, в частности, с профилактической целью против Ковид-19 у медицинских работников на базе больницы Тунцзи в провинции Хубэй (Китай) в 2021 году. 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 [31]. Препараты Тимозина незначительно влияли на количество Т-лимфоцитов и у здоровых людей.

В настоящее время предлагается несколько иммунных вмешательств для перезагрузки иммунитета против COVID-19, направленных в основном 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 [32]. 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.

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 продемонстрирова-

но, 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 [33].

Эти разноречивые данные лишний раз подчеркивают многокомпонентность регуляторных структур системы иммунитета, которые нельзя полностью втиснуть в прокрустово ложе тимических пептидов [2].

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 ИЛ-7 и N-концевой внеклеточный домен CCR9 и восстановил архитектуру тимуса и тимопоэз у животных [34]. Рекомбинантный ИЛ-7 использовался при лечении тяжелых пациентов с COVID-19. Результаты показали возвращение уровней CD4+ и CD8+ Т-клеток к референсному уровню [35, 36].

Есть сведения, что гормон роста (СТГ) играет роль в омоложении тимуса и способствует восстановлению иммунитета, стимулирует выработку инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), который действует на стромальные клетки тимуса и стимулирует выработку ИЛ-7. Было предложено использовать СТГ для снижения уязвимости некоторых групп риска пациентов во время пандемии COVID-19 [34].

Для функционального восстановления периферических Т-лимфоцитов предлагалось также 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- $\gamma$  [37]. 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/neu 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. 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 [38-43].

Синдром цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 в основном индуцируется семейством IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли альфа), среди которых уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке отрицательно коррелирует с функцией Т-клеток, подавляя экспрессию костимулирующей молекулы CD28. Ингибирование TNF- $\alpha$  антителом или ингибитором рецептора TNF- $\alpha$  задерживает потерю экспрессии CD28 на CD8 Т-клетках во время репликативного старения. Аналогичным образом, TNF- $\alpha$  подавляет иммунные ответы В-клеток, а В-клетки у пожилых людей продуцируют более высокий TNF- $\alpha$ , 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- $\gamma$  клетками Th1, что может быть благоприятным для противовирусного иммунитета [44-47].

Описывают положительный эффект у Азоксимера бромида (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 [27, 48-50].

В Южной Корее получены результаты об омолаживающем, антивозрастном действии на тимус корейского красного женьшеня (KRG), претворяющем инволюцию железы и модулирующем экспрессию связанных со старением генов и подмножеств иммунных клеток [51].

Был опубликован ряд экспериментальных работ, где продемонстрированы возможности искусствен-

ной стимуляции некоторых компартов тимуса, например, интратимически введенные AAV-трандуцированные предшественники (AAV – это непатогенные, безоболочечные парвовирусы размером около 22 нм) способствуют быстрому восстановлению архитектуры тимуса, при этом одна волна тимопоэза генерирует долгосрочную функцию периферических Т-клеток [52].

В настоящее время имеются предпосылки восстановления функции тимуса у младенцев с частичной тимэктомией способом трансплантации общих эпителиальных клеток-предшественников / стволовых клеток тимуса (TEPC / TESC), полученных *in vitro*. Ставится задача идентификации оптимальных TESC-специфических соединений и структурной оптимизации для достижения адекватной эффективности и низкой токсичности для распространения человеческого TESC *in vitro* и регенерации тимуса *in vivo* [53].

Согласно Zeng Y. и соавт. (2019), генерация первых Т-лимфоцитов в человеческом эмбрионе включает в себя появление, миграцию и «посев» в тимус лимфоидных предшественников вместе с сопутствующим органогенезом тимуса, который является начальным этапом для создания всей адаптивной иммунной системы. Среди гетерогенных ранних предшественников тимуса один подтип имеет общие черты с подмножеством лимфоидных предшественников в печени плода, которые известны как предшественники, засевающие тимус. Независимый биоинформатический анализ, проведенный авторами, выявил особый тип предшественников лимфоидных предшественников тимуса и в области аорта-гонад-мезонефрос (AGM). Данные, полученные в данном исследовании, дают представление о раннем Т-лимфопоэзе человека, который в перспективе направляет регенерацию Т-лимфоцитов, что может привести к различным применениям в клинике [54].

Abusarah J. и соавт. (2018) предлагают для омоложения стареющей вилочковой железы задействовать новый тимостимулятор (рецептор интерлейкина 21), который, по их мнению, защищает тимусный эпителий, являющийся основным участком тимопоэза в железе [55].

Чехия, совместно с США, предпринимает попытки создать искусственный тимус. Клетки, или весь тимус, извлекают из тел мертворожденных детей. Затем клетки культивируют и, наконец, включают в искусственную структуру из микро- и нановолокон, разработанную учеными из Nanopharma в лабораториях в Либереце. В 2018 году проверили функциональный искусственный тимус на мелких и крупных животных. Испытания начались на мышах, затем на кроликах, позже на других крупных млекопитающих. Экспериментальные животные не имели иммунной системы и умирали от тривиальной инфекции. Однако искусственный тимус начал производить функциональные лейкоциты, и животные сопротивлялись инфекции. В будущем планируют перенести эксперименты на человека после предварительной подготовки [56].

Cowan JE и соавт. (2020) в своей статье сообщают, что возрастная инволюция тимуса ограничивает количество недавних эмигрантов тимуса на периферии. Образование новых Т-клеток было минимальным у пожилых людей, при этом частота TREC неуклонно снижалась с возрастом. В частности, выявили взаимосвязь между функцией тимуса и динамикой периферических наивных Т-клеток, где снижение функции тимуса было связано с укороченной длиной теломера и аберрантной активацией и статусом пролиферации в наивных CD8 Т-клетках.

Было обнаружено, что многие агенты обращают вспять атрофию тимуса, хотя их эффекты являются временными. К ним относятся интерлейкин-7, гормоны роста, фактор роста кератиноцитов (KGF), абляции полового стероида, тимомодулин и др. Авторы полагают, что связанные с возрастом дефекты иммунной системы могут быть следствием старения кровяных клеток, а не только следствием снижения функции тимуса [57, 58].

Ansari AR и соавт (2017) описывают положительный эффект от применения бетулиновой кислоты, выражающийся увеличением общего количества тимоцитов и увеличением индекса массы тимуса. Авторы предполагают, что таким образом острая инволюция тимуса (как результат любого стресса: инфекции, кортикотропин-релизинг фактор (КРФ), недоедание, химиотерапия и т.д.) может быть терапевтически остановлена или полностью изменена [59].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 и других заболеваний у человека, где преимущественно акцентировано клеточное звено иммунитета. Проблема по сути мультифакторная, где помимо тимуса много других участников в континууме иммунной системы, обеспечивающих охрану постоянства внутрен-

ней среды организма и с которыми вилочковая железа связана реципрокными связями.

История использования иммуностимулирующих средств прошла длинный путь от «иммунотерапии», с лечением той или иной патологии иммунологическими методами (например, иммуноглобулины), к «иммуносупрессии», связанной с проблемой трансплантации органов и тканей и лечения аутоиммунных заболеваний, далее — к «иммуностимуляции», возникшей с формированием понятия «вторичный иммунодефицит», с разочарованиями из-за невозможности дифференцированного подхода к каждому звену, и «иммунокоррекции» с выведением показателей иммунной системы на некий новый уровень с нормальными характеристиками. В дальнейшем были получены данные об отрицательных эффектах ряда иммунокорректоров [10], которые нельзя втиснуть в прокрустово ложе тимических пептидов [2].

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, старением организма и т.д. А также, 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. В данном обзоре представлены некоторые направления практического решения этой задачи.

## 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. Tishevskaya NV, Gevorkyan NM, Kozlova NI. The role of T-lymphocytes in hormonal regulation of morphogenetic processes. *Advances in modern biology*. 2015; 135(2): 189-202. Russian (Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Козлова Н.И. Роль Т-лимфоцитов в гормональной регуляции морфогенетических процессов //Успехи современной биологии. 2015. Т. 135, № 2. С. 189-202.)
2. Clinical pharmacology of thymogen /ed. VS Smirnov, SPb., 2004. 104 p. Russian (Клиническая фармакология тимогена /под ред. В.С. Смирнова. СПб., 2004. 104 с.)
3. Arion VYa, Zimina IV, Moskvina SN, Bystrova OV. T-activin is a natural immunocorrector. Clinical application. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2007; 4: 11-26. Russian (Арион В.Я., Зими́на И.В., Москвина С.Н., Быстрова О.В. Т-активин – природный иммунокорректор. Клиническое применение //Имунопатология, аллергология, инфектология. 2007. № 4. С. 11-26.)
4. Arion VYa, Ivanushkin EF. Principles of immunocorrective therapy with thymus preparation T-activin: A.s. 1673122 SSSR, MKI 5A61K35/26; Krasnoyarsk med. in-t. No. 4452382/12; Appl. 05/31/88; Published 30.98.91, Bull. No. 32. Russian (Арион В.Я., Иванушкин Е.Ф. Принципы иммунокорректирующей терапии препаратом тимуса Т-активин: А.с. 1673122 СССР, МКИ 5А61К35/26; Красноярский мед. ин-т. № 4452382/12; Заявл. 31.05.88; Опубл. 30.98.91, Бюл. № 32.)
5. Vaganov PD, Martynova MI, Arion VYa. Clinical and immunological characteristics of children with enlarged thymus syndrome and their correction. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2001; 46(3): 59-60. Russian (Ваганов П.Д.,

- Мартынова М.И., Арион В.Я. Клинико-иммунологическая характеристика детей с синдромом увеличенной вилочковой железы и их коррекция //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001. Т. 46, № 3. С. 59-60.)
6. Arion VIa, Karaulov AV, Khromenkov Iul, Sanina IV, Tagirova AK. Change in immunological and biochemical parameters in germ-free animals in response to T-activin. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 1987; 104(9): 332-334. Russian (Арион В.Я., Караулов Ю.В., Хроменков Ю.И., Санина И.В., Тагирова А.К. Изменения некоторых иммунологических и биохимических параметров Т-активина у безмикробных животных //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1987. Т. 104, № 9. С. 332-334.)
  7. Kuzmenko LG. Conceptual view on the genesis of congenital thymomegaly. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2012; 3: 38-43. Russian (Кузьменко Л.Г. Концептуальный взгляд на генез врожденной тимомегалии //Педиатрия. 2012. № 3. С. 38-43.)
  8. Lastovka I.N., Matveev V.A. Features of the course of acute respiratory viral infections in young children with enlarged thymus syndrome. *Topical issues of infectious pathology and vaccination: Proceedings of the IX Congress of children's infectious disease specialists in Russia*. 2010. S. 54-55. Russian (Ластовка И.Н., Матвеев В.А. Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций у детей раннего возраста с синдромом увеличенной вилочковой железы //Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: Материалы IX конгресса детских инфекционистов России. 2010. С. 54-55.)
  9. Kuzmenko LG, Kiseleva NM. Contemporary opinion on the role of thymus in living organisms and its participation in the vaccinal process in children of young age. *Clinical pathophysiology*. 2016; 22(3): 104-114. Russian (Кузьменко Л.Г., Киселева Н.М. Современный взгляд на роль тимуса в живом организме и его участие в вакцинальном процессе у детей раннего возраста //Клиническая патофизиология. 2016. Т. 22, № 3. С. 104-114.)
  10. Diagtyareva EA, Kuzmenko LG, Tyurin NA. Immunotropic drugs in pediatric cardiology. *Journal of Arrhythmology*. 2000; 18: 20-21. Russian (Дягтярева Е.А., Кузьменко Л.Г., Тюрин Н.А. Иммунотропные средства в детской кардиологии // Вестник аритмологии. 2000. № 18. С.20-21.)
  11. Matkovskaya TV. To the pathogenesis of thymomegaly in children. *Problems of endocrinology*. 1988; 2: 34-38. Russian (Матковская Т.В. К патогенезу тимомегалии у детей //Проблемы эндокринологии. 1988. № 2. С. 34-38.)
  12. Vaganov PD, Martynov MI, Mikheeva IG, Vaganova LP, Romanova LF, Kuznetsova LF. Hormonal disorders in children with thymus enlargement syndrome and their possible correction. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2000; 45(4): 32. Russian (Ваганов П.Д., Мартынов М.И., Михеева И.Г., Ваганова Л.П., Романова Л.Ф., Кузнецова Л.Ф. Гормональные нарушения у детей с синдромом увеличения вилочковой железы и возможная их коррекция //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2000. Т. 45, № 4. С. 32.)
  13. Heavy AV. Thymomegaly in children (clinical and immunological characteristics and therapeutic and preventive measures): abstr. dis. ... dr. med. sci. Kyiv, 1986. 43 p. Russian (Тяжкая А.В. Тимомегалия у детей (клинико-иммунологическая характеристика и лечебно-профилактические мероприятия): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев, 1986. 43 с.)
  14. Ivanovskaya TE, Katasonova LP. Thymus structure, immune status and pathological process. *Arkhive Pathologii*. 1986; 48(1): 9. Russian (Ивановская Т.Е., Катасонова Л.П. Структура тимуса, иммунный статус и патологический процесс // Архив патологии. 1986. Т. 48, № 1. С. 9.)
  15. Pishchalnikov AYu. Thymomegaly syndrome in young children as a marker of a slow immune start: abstr. dis. ... cand. med. sci. Chelyabinsk, 1992. 21 p. Russian (Пищальников А.Ю. Синдром тимомегалии у детей раннего возраста как маркер медленного иммунного старта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1992. 21 с.)
  16. Kuzmenko LG, Andzhel AE, Neizhko LY. Case of successful correction of severe lymphocytopenia by polypeptides of thymus in an infant. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2017; 96(5): 201-205. Russian (Кузьменко Л.Г., Анджели А.Е., Неижко Л.Ю. Случай успешной коррекции полипептидами тимуса тяжелой лимфоцитопении у ребенка грудного возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. Т. 96, № 5. С. 201-205.)
  17. Vaganov PD, Donetskova AD, Nikonova MF, Yanovskaya EYu, Petryaikina EE, Pugacheva IA, et al. The effect of tactivin therapy on T-lymphopoiesis under thymomegalia in children of early age with acute obstructive bronchitis. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2015; 21(4): 18-20. Russian (Ваганов П.Д., Донецкова А.Д., Никонова М.Ф., Яновская Э.Ю., Петрайкина Е.Е., Пугачева И.А., и др. Влияние терапии тактивином на Т-лимфопоэз при тимомегалии у детей раннего возраста с острым обструктивным бронхитом //Российский медицинский журнал. 2015. Т. 21, № 4. С. 18-20.)
  18. Petrov RV. Synthetic immunomodulators. M.: Nauka, 1991. 197 p. Russian (Петров Р.В. Синтетические иммуномодуляторы. М.: Наука, 1991. 197 с.)
  19. Kuzmenko LG, Smyslova ZV, Kiseleva NM, Bystrova OV, Agarval RK. To the question of the thymus, associated terminology, and health status of childrens with a large thymus. *Journal of scientific articles health and education in the XXI century*. 2015; 17(4): 97-107. Russian (Кузьменко Л.Г., Смыслова З.В., Киселева Н.М., Быстрова О.В., Агарвал Р.К. К вопросу о тимусе, связанной с ним терминологии и состоянии здоровья детей с большим тимусом //Журнал научных статей здоровья и образование в XXI веке. 2015. Т. 17, № 4. С. 97-107.)
  20. Kuzmenko LG, Neizhko LYu, Smyslova ZV, Byistrova OV, Esmurzieva ZI, Vahrusheva SI, et al. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2014; 93(3). Russian (Кузьменко Л.Г., Неижко Л.Ю., Смыслова З.В., Быстрова О.В., Эсмурзиева З.И., Вахрушева С.И., и др. Оценка массы тимуса у детей раннего возраста по данным ультразвукового сканирования //Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93, № 3.)
  21. Protocol for clinical approbation of the method "Using modern methods and technologies to detect complications and evaluate the effectiveness of personalized rehabilitation of children with primary immunodeficiencies" /Dmitry Rogachev



- Ministry of Health of Russia. 2019. 37 p. Russian (Протокол клинической апробации метода «Использование современных методов и технологий для выявления осложнений и оценка эффективности персонализированной реабилитации детей с первичными иммунодефицитами /ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. 2019. 37 с.)
22. Romyantsev AG. Prospects for the development of clinical immunology. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020; 19(S4): 14-17. Russian (Румянцев А.Г. Перспективы развития клинической иммунологии // Вопросы гематологии/онкологии иммунопатологии в педиатрии. 2020. Т. 19, № S4. С. 14-17.)
  23. Shcherbina AYU. Immunodeficiency states in real clinical practice (Lecture). Russian (Щербина А.Ю. Иммунодефицитные состояния в реальной клинической практике (Лекция).) <https://www.youtube.com/watch?v=8Zw4zwGE07I>
  24. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr*. 2010; 6(1): 5-12. DOI: 10.1007/s12519-010-0001-x
  25. Acute respiratory viral infection in children (ARVI): clinical guidelines. М., 2018. 33 p. Russian (Острая респираторная вирусная инфекция у детей (ОРВИ): клинические рекомендации. М., 2018. 33 с.)
  26. A.A. Baranov (red.). Rukovodstvo po ambulatorno-klinicheskoy pediatrii. М. Geotar-Media. 2-ye izd. 2009. Russian (А.А. Баранов (ред.). Руководство по амбулаторно-клинической педиатрии. М. Гэотар-Медиа. 2-е изд. 2009) (in Russian)
  27. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. A cute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association. *Eur Heart J*. 2020; 41: 1858.
  28. Tolstova EM, Zaitseva OV. Thymus physiology and pathology in childhood. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2018; 97(6): 166-172. Russian (Толстова Е.М., Зайцева О.В. Физиология и патология тимуса в детском возрасте // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2018. Т. 97, № 6. С. 166-172.)
  29. Liu Yu, Pan Yu, Hu Z, Wu M, Wang C, Feng Z, 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
  30. 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: 285-290 (). DOI: 10.1007/s12015-020-10087-6
  31. 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
  32. 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
  33. Matteucci C, Grelli S, Balestrieri E, et al. Thymosin alpha 1 and HIV-1: recent advances and future perspectives. *Future Microbiol*. 2017; 12(2): 141-155.
  34. 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.
  35. 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.
  36. 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.
  37. 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.
  38. Araki K, Turner AP, Shaffer VO, Gangappa S, Keller SA, Bachmann MF, et al. mTOR regulates memory CD8 T-cell differentiation. *Nat Cell Biol*. 2009; 460: 108-112.
  39. Mannick JB, Morris M, Hockey H-UP, Roma G, Beibel M, Kulmatycki K, et al. TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly. *Sci Transl Med*. 2018; 10: eaaq1564.
  40. 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.
  41. Maciolek J, Pasternak JA, Wilson HL. Metabolism of activated T lymphocytes. *Curr Opin Immunol*. 2014; 27: 60-74.
  42. 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.
  43. 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.
  44. Tang L, Yin Z, Hu Y, Mei H. Controlling Cytokine Storm Is Vital in COVID-19. *Front Immunol*. 2020; 11: 570993.
  45. 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.
  46. Frasca D, Diaz A, Romero M, Landin AM, Blomberg BB. High TNF- $\alpha$  levels in resting B cells negatively correlate with their response. *Exp Gerontol*. 2014; 54: 116-122.
  47. 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*. 2018; 33: 1510-1521.

48. Alexia C, Cren M, Louis-Plence P, 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
49. Talayev VYu, Matveichev AV, Zaichenko IYe, et al. Vaksinnnyy ad'yuvant Polioksidoniy® usilivayet immunnyy otvet na nizkuyu dozu antigenov gripa. *Nauchnoye obespecheniye protivoepidemicheskoy zashchity naseleniya: aktual'nyye problem i resheniya: collection of scientific papers.* N. Novgorod: Remedium Privolzh'ye, 2019. P. 363-365. Russian (Талаев В.Ю., Матвейчев А.В., Заиченко И.Е. и др. Вакцинный адъювант Полиоксидоний® усиливает иммунный ответ на низкую дозу антигенов гриппа // Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения: сб. науч. трудов. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье, 2019. С. 363-365.)
50. Kostinov MP, Markelova EV, Svitch OA, Polishchuk VB. Immune mechanisms of SARS-CoV-2 and potential drugs in the prevention and treatment of COVID-19. *Pulmonologiya.* 2020; 5: 700-708. Russian (Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитич О.А., Полищук В.Б. Иммунные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19 // Пульмонология. 2020. № 5. С. 700-708.)
51. Shin KK, Yi Y-S, Kim JK, Kim H, Hossain MA, Kim J-H, Cho JY. Korean red ginseng plays an anti-aging role by modulating expression of aging-related genes and immune cell subsets. *Molecules.* 2020; 25(7): 1492. DOI: 10.3390/molecules25071492
52. Pouzolles M, Machado A, Guilbaud M, Irla M, Gailhac S, Barennes P, Zimmermann VS. Intrathymic adeno-associated virus gene transfer rapidly restores thymic function and long-term persistence of gene-corrected T cells. *Allergy Clin Immunol.* 2020; 145(2): 679-697.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.08.029
53. Shichkin VP, Antica M. Thymus Regeneration and Future Challenges. *Stem Cell Revand Rep.* 2020; 16(2): 239-250. DOI: 10.1007/s12015-020-09955-y
54. Zeng Y, Liu C, Gong Y, Bai Z, Hou S, He J, et al. Single-Cell RNA Sequencing Resolves Spatiotemporal Development of Pre-thymic Lymphoid Progenitors and Thymus Organogenesis in Human Embryos. *Immunity.* 2019; 51(5): 930-948. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.09.008
55. Abusarah J, Khodayarian F, Cui Y, El-Kadiry AE-H, Rafei M. Thymic Rejuvenation: Are We There Yet? *From the ed. volume Gerontology* /Ed. by D'Onofrio G, Greco A, Sancarlo D. 2018. DOI: 10.5772/intechopen.74048
56. Hora J. Češivý robili prvniúměly brzlik, pacient ůmpo operacimů žeposilitimunitu. *iDNES.* 2018, 3 května
57. Cowan JE, Takahama Y, Bhandoola A, Ohigashi I. Postnatal Involution and Counter-Involution of the Thymus. *Front Immunol.* 2020; 11: 897. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00897
58. Sikandar A. Shahzaib and Naeem Ullah. Microarchitecture of the Thymus Gland; Its Age and Disease-Associated Morphological Alterations, and Possible Means to Prolong Its Physiological Activity. January 2020. DOI: 10.5772/intechopen.88480
59. Ansari AR, Liu H. Acute Thymic Involution and Mechanisms for Recovery. *Arch Immunol Ther Exp.* 2017; 65(5): 401-420. DOI: 10.1007/s00005-017-0462-x

## КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

РОВДА Юрий Иванович,

650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а, 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 Yury Ivanovich, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

МИНЯЙЛОВА Наталья Николаевна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

MINYAYLOVA Natalya Nikolaevna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: mnn1911@mail.ru

E-mail: mnn1911@mail.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

ХАЛИВОПУЛО Иван Константинович, зав. отделением кардиохирургии, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия.

KHALIVOPULO Ivan Konstantinovich, head of the department of cardiac surgery, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: halivopulo@mail.ru

ШАБАЛДИН Андрей Владимирович, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; ведущ. науч. сотрудник, ФГБНУ НИИ КПССЗ. г. Кемерово, Россия. E-mail: weit2007@yandex.ru

SHABALDIN Andrey Vladimirovich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University; leading researcher, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: weit2007@yandex.ru

ЛОБЫКИНА Анна Андреевна, ординатор по специальности педиатрия, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: anna.lobykina@mail.ru

LOBYKINA Anna Andreevna, resident in pediatrics, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: anna.lobykina@mail.ru

|   |  |
|---|--|
| <p>ШМАКОВА Ольга Валерьевна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: shmakova.ov@kemsma.ru</p>  | <p>SHMAKOVA Olga Valerievna, candidate of medical sciences, docent, head of the department of prediatry and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: shmakova.ov@kemsma.ru</p>  |
| <p>ЗИНЧУК Сергей Фадеевич, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой морфологии и судебной медицины, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: sergzinchuk@rambler.ru</p>   | <p>ZINCHUK Sergey Fadeevich, candidate of medical sciences, docent, head of the department of morphology and forensic medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: sergzinchuk@rambler.ru</p>  |
| <p>ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последиplomной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru</p> | <p>CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru</p> |
| <p>СОХАРЕВ Владислав Викторович, студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vlad.sokharev.00@gmail.com</p>  | <p>SOKHAREV Vladislav Viktorovich, student of the faculty of pediatrics, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vlad.sokharev.00@gmail.com</p>   |
| <p>ЮНКИНА Яна Вячеславовна, канд. мед. наук, зав. отделением педиатрическим специализированным, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.</p>  | <p>YUNKINA Yana Vyacheslavovna, candidate of medical sciences, head of the pediatric specialized department, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.</p>   |