

- 32.S. Vale, C. Escera, Vitamins and Hormones (Ed: G. Litwack), Academic Press (Elsevier), Cambridge, USA 2018, pp. 413–441.
- 33.N. D. Goncharova, O. Chigarova, N. Rudenko, T. Oganyan, Front. Endocrinol. 2019, 10, 24.
- 34.B. J. Clark, R. A. Prough, C. M. Kling, in Vitamines and Hormones, Vol. 108 (Ed: G. Litwack), Academic Press (Elsevier), Cambridge, USA 2018, pp. 29–73.
- 35.R. Berardelli, I. Karamouzis, V. D'Angelo, et al., Endocrine 2013, 43, 51.
- 36.J. Keller, R. Gomez, G. Williams, et al., Mol. Psychiatry 2017, 22, 527.
- 37.K. Wingenfeld, C. Otte, Psychoneuroendocrinology 2019, 105, 25.
- 38.A. L. Miller, J. C. Lumeng, Obesity 2018, 26, 1117.
- 39.A. A. Amer, Y. Zhu, S. Wei, et al., Front. Neurosci. 2019, 13, 707.
- 40.M. M. Stojek, L. B. McSweeney, S. A. M. Rauch, Front. Behav. Neurosci. 2018, 12, 281.
- 41.Y.-F. Wang, X. Chen, L. Sha, et al., Front. Neurosci. 2020, 14, 176.
- 42.A. W. van den Beld, J.-M. Kaufman, M. C. Zillikens, et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2018, 6, 647.
- 43.E. Akalestou, L. Genser, G. A. Rutter, Front. Endocrinol. 2020, 11, 59.
- 44.N. D. Goncharova, L. G. Ivanova, T. E. Oganyan, A. A. Vengerin, Adv. Gerontol. 2019, 9, 389
- 45.Гончарова Н.Д., Маренин В.Ю., Оганян Т.Э. и др. Успехи геронтологии. 2008, 21 (4), 548.
- 46.Haider S., Tabassum S., Perveen T., Brain Res Bull. 2016. 127. 234.
- 47.J. C. Lai, D. Y. H. Lee, Med. Hypotheses 2019, 122, 1
- 48.J. H. Rakotoniaina, P. M. Kappeler, E. Kaesler, et al., BMC Ecol. 2017, 17, 30.

**Хавинсон В.Х.<sup>1,2</sup>, Трофимова С.В.<sup>1</sup>, Линькова Н.С.<sup>1</sup>, Рыжак Г.А.<sup>1</sup>,**

**Рукавишникова С.А.<sup>3,4</sup>, Кузник Б.И.<sup>5</sup>**

**Khavinson V.H.<sup>1,2</sup>, Trofimova S.V.<sup>1</sup>, Lin'kova N. S.<sup>1</sup>, Ryzhak G. A.<sup>1</sup>, Rukavishnikova S. A.<sup>3,4</sup>, Kuznik B. I.<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup> Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

<sup>1</sup> St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Institute of Physiology. I.P. Pavlova RAS, St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> City multidisciplinary hospital No. 2, St. Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> First Saint Petersburg State Medical University named after I.I. I.P. Pavlova, St. Petersburg, Russia;

<sup>5</sup> Chita State Medical Academy, Chita, Russia

## **КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ ТИМУСА СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА И ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С COVID-19**

*CORRECTION OF IMMUNE SYSTEM AND HEMOSTASIS IN ELDERLY PATIENTS WITH COVID-19  
USING A THYMUS DRUG*

*The main ways to control COVID-19 coronavirus infection are: the development, production and use of vaccines (Sputnik V, EpiVaccorona, COVIVAC), drugs that inactivate the SARS-CoV-2 virus in the human body, drugs that normalize the function of the immune system and hemostasis in patients with COVID-19. The medicinal peptide drug Timalin is used in the treatment of various immunodeficiency conditions, including in older age groups. A meta-analysis of clinical studies on the immunomodulatory effect of Timalin was carried out. A statistically significant difference in the generalized effect of the use of Timalin in immunodeficiency states was revealed.*

*Given the previous successful experience of using Thymalin to increase the effectiveness of vaccination against influenza virus strains that cause acute respiratory diseases and pneumonia [2], it can be assumed that this peptide drug will contribute to the prolongation of the protective effect during vaccination against SARS-CoV-2.*

**Актуальность.** Основными путями борьбы с коронавирусной инфекцией COVID-19 являются: разработка, производство и применение вакцин («Спутник V», «ЭпиВакКорона», «КовиВак»), лекарственных препаратов, инактивирующих вирус SARS-CoV-2 в организме человека, лекарственных препаратов, нормализующих функцию иммунной системы и гемостаз у пациентов с COVID-19.

Лекарственный пептидный препарат Тималин применяется в терапии различных иммунодефицитных состояний, в том числе у лиц старших возрастных групп. Проведен мета-анализ клинических работ по изучению иммуномодулирующего эффекта Тималина. Выявлено статистически значимое различие обобщенного эффекта применения Тималина при иммунодефицитных состояниях. Ранее было установлено, что Тималин способствует усилению антителогенеза после вакцинации от острых респираторных заболеваний, вызванных вирусами гриппа H0N1, H1N1, H3N2. Однократное подкожное применение Тималина за 3 сут до вакцинации от вируса гриппа способствовало снижению в 3,5 раза количества тяжелых случаев течения инфекции и осложнений и в 2,5 раза - пневмоний [2].

Молекулярный механизм иммунопротекторного действия Тималина обусловлен эффектами входящих в его состав трех основных ультракоротких пептидов:EW (лекарственный препарат Тимоген), KE, EDP. Эти пептиды могут специфически связываться с двунитовой ДНК и/или гистоновыми белками и эпигенетически регулировать экспрессию генов и синтез белков иммунной системы [3-5]. По результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в которое были включены 127 онкологических больных в возрасте 73-75 лет, Тимоген восстанавливает сниженные показатели клеточного иммунитета. Тимоген нормализует соотношение и функциональную активность иммунокомпетентных клеток у пациентов пожилого возраста с онкологической патологией [1].

**Цель работы** – оценить влияние Тималина на показатели иммунограммы, системы гемостаза и концентрацию антител IgG к SARS-CoV-2 у пациентов пожилого возраста с COVID-19.

**Материалы и методы исследования.** В одноцентровое открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование были включены пациенты с клиническим диагнозом U07.1 «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован». Рандомизацию пациентов проводили конвертным методом. Критериями включения в исследование были: среднетяжелая и тяжелая формы течения COVID-19,

лимфопения, двусторонняя полисегментарная пневмония, подтвержденная методом спиральной компьютерной томографии с индексом поражения КТ1-КТ3 и дыхательной недостаточностью ( $SpO_2 \leq 95\%$ ). Лечение пациентов проводили в соответствии с «Временными методическими рекомендациями. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020) МЗ РФ». В контрольную группу вошли 50 пациентов пожилого возраста, получавшие лечение по стандартной схеме. Основную группу составили 42 пациента пожилого возраста, получавшие лечение по стандартной схеме и дополнительно Тималин («Самсон-Мед», Россия). Тималин применяли по 10 мг ежедневно внутримышечно однократно в течение 5 сут.

Пациентам обеих групп при поступлении в стационар, через 20, 104 и 200 сут проводили клинический анализ крови, оценивали иммунограмму и коагулограмму. Уровень антител IgG к SARS-CoV-2 измеряли через 20, 104 и 200 сут от начала лечения. Уровень антител класса IgG к нуклеокапсидному белку вируса SARS-CoV-2 в сыворотке крови измеряли на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе ARCHITECT 2000i (Abbott Laboratories, США) с использованием реактивов ARCHITECT (Ireland). Пороговое значение индекса (S/C) составляет 1,4 (отрицательный результат теста < 1,4).

Статистическую обработку результатов выполняли в программе SPSS Statistics 17.0. Для проверки гипотезы о нормальном распределении данных в выборках использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Оценку различий между группами проводили с использованием двустороннего параметрического t-критерия Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,01.

**Результаты исследования.** У пациентов пожилого возраста с COVID-19 через 200 сут после стандартного лечения наблюдалось достоверное снижение концентрации IL-6 в крови в 1,4 раза по сравнению с этим показателем до лечения. При этом количество эозинофилов, базофилов, лимфоцитов,  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  клеток, соотношения  $CD4/CD8$ , нейтрофилы/лимфоциты, и СОЭ достоверно не отличалось от показателей до лечения. После проведения стандартной терапии концентрация в крови С-реактивного белка и Д-димера статистически значимо снижалась в 1,7 и 2,1 раза. Стандартная терапия не влияла на концентрацию ферритина, фибриногена и протромбинового времени у пациентов с COVID-19.

Через 200 сут после стандартного лечения с применением Тималина у пациентов с COVID-19 наблюдалось достоверное снижение в 5,5 раз концентрации IL-6 в крови. Проведение стандартной терапии в сочетании с Тималином статистически значимо снижало

количество эозинофилов, базофилов, СОЭ, соотношение нейтрофилы/лимфоциты. Применение Тималина достоверно повышало количество лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и соотношение CD4/CD8. После проведения стандартной терапии в сочетании с Тималином концентрация в крови С-реактивного белка, Д-димера, ферритина, фибриногена и протромбинового времени статистически значимо снижалась. Следует отметить, что концентрация фибриногена и протромбиновое время после терапии Тималином достигали уровня нормы.

Через 104 и 200 сут после проведения стандартного лечения индекс S/C антител IgG статистически значимо снизился, соответственно в 2,13 и 5,45 раза и был ниже порогового значения 1,4 усл. ед. Это означает, что через 104 сут после проведения стандартной терапии уровень антител IgG у лиц пожилого возраста был недостаточным для защиты от повторного заражения коронавирусной инфекцией.

Таблица 1

**Индекс (S/C) антител IgG SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 после стандартной терапии и применения Тималина**

Время от начала лечения, сут	Стандартное лечение	Стандартное лечение + Тималин
20	2,62±0,29	5,35±0,51*
104	1,23±0,07*	4,23±0,62**
200	0,48±0,05*	2,04±0,15***

\*p<0,01 – по сравнению с показателем стандартного лечения (20 сут)

\*\*p<0,01 – по сравнению с показателем стандартного лечения (104 сут)

\*\*\*p<0,01 – по сравнению с показателем стандартного лечения (200 сут)

У пациентов через 20, 104, 200 сут после проведения стандартной терапии в сочетании с Тималином индекс S/C антител IgG к SARS-CoV-2 был соответственно в 2,05; 3,43 и 4,25 раза выше по сравнению с этим же показателем после стандартного лечения. Следует отметить, что через 200 сут после курса стандартной терапии в сочетании с Тималином индекс S/C антител IgG был выше 1,4 усл. ед. (табл.). Таким образом, применение Тималина в дополнение к стандартной терапии позволяет через 200 сут после окончания курса лечения позволять сохранить уровень антител IgG к SARS-CoV-2, необходимый для защиты лиц пожилого возраста от повторного заражения коронавирусной инфекцией.

**Заключение.** Применение Тималина в дополнение к стандартной терапии у лиц пожилого возраста с COVID-19 способствует статистически значимой нормализации основных показателей иммунограммы и коагулограммы. Кроме того, через 200 сут после лечения Тималином сохраняется достаточный уровень антител IgG к SARS-CoV-2, необходимый для защиты пациентов от повторного заражения COVID-19. Учитывая предшествующий

успешный опыт применения Тималина для повышения эффективности вакцинации от штаммов вируса гриппа, вызывающих острые респираторные заболевания и пневмонию [2], можно полагать, что этот пептидный препарат будет способствовать пролонгации защитного эффекта при вакцинации против SARS-CoV-2.

#### Список литературы:

1. Смирнов В.С., Петленко С.В., Ельцин С.С. Применение Тимогена для предоперационной подготовки больных пожилого возраста с опухолевыми процессами в брюшной полости// Успехи геронтологии. 2011. Т. 24. №2.С. 278-284.
2. Хохлов Д.Т., Дегтярев А.А., Захаров В.Е., Фургал С.М., Хавинсон В.Х.Профилактическая эффективность тималина в сочетании с вакцинными препаратами// Военно-медицинский журнал им. Н.И. Пирогова. 1987. № 1. С. 37-39.
3. Khavinson V., Linkova N., Dyatlova A., Trofimova S.V. Peptides: prospects for use in the treatment of COVID-19 // Molecules. Special Issue "Peptide Therapeutics 2.0". 2020. Vol.25. Issue 19. 4389. 21 p. doi: 10.3390/molecules25194389.
4. Khavinson V.Kh., Linkova N.S., Kvetnoy I.M.,Polyakova V.O., Drobintseva A.O., Kvetnaia T.V., Ivko O.M.Thymalin: activation of differentiation of human hematopoietic stem cells // Bull. Exp. Biol. Med. 2020. Vol. 170. N 1. P. 118-122. DOI: 10.1007/s10517-020-05016-z.
5. Kolchina N., Khavinson V., Linkova N., Yakimov A., Baitin D., Afanasyeva A., Petukhov M. Systematic search for structural motifs of peptide binding to double-stranded DNA // Nucleic Acids Research. 2019. Vol. 47, N 20. P. 10553-10563. doi: 10.1093/narlgkz850.

*Линькова Н.С.<sup>1</sup>, Фридман Н.В.<sup>1</sup>, Гутоп Е.О.<sup>1</sup>, Дудков А.В.<sup>1</sup>, Мякишева С.Н.<sup>1</sup>, Хавинсон В.Х.<sup>1,2</sup>*

*Lin'kova N.S.<sup>1</sup>, Fridman N.V.<sup>1</sup>, Gutop E.O.<sup>1</sup>, Dudkov A.V.<sup>1</sup>, Myakisheva C.N.<sup>1</sup>, Khavinson V.Kh.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>1</sup>Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

## УЛЬТРАКОРОТКИЕ ПЕПТИДЫ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

### ULTRA SHORT PEPTIDES: MOLECULAR AND CLINICAL ASPECTS OF BIOLOGICAL ACTIVITY

**Abstract.** *Ultrashort peptides KE (Lys-Glu), AED (Ala-Glu-Asp), AEDG (Ala-Glu-Asp-Gly) are physiologically active components of polypeptide drugs. These peptides regulate the functions of the immune, endocrine, and antioxidant systems. Ultrashort peptides are capable of binding to specific DNA sequences in the promoters of the P16, SLC3A2, SIRT1, SIRT6, COL1A1 genes. Peptides KE, AED, AEDG regulate synthesis of proapoptotic protein p16, histone deacetylases Sirt1, Sirt6, glycoprotein CD98hc and collagen type 1, which leads to an increase in the dermis and epidermis thickness, which decreases with ageing. Under the influence of peptides, the functions and quality of the skin are improved. The data obtained indicate the effectiveness of the ultrashort peptides application in dermatology.*

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
“Научно-исследовательский институт медицинской приматологии”  
(ФГБНУ “НИИ МП”)

**IV МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
«ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ  
МЕДИЦИНСКОЙ ПРИМАТОЛОГИИ»**

***КОНФЕРЕНЦИЯ ПОСВЯЩЕНА 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ  
АКАДЕМИКА БОРИСА АРКАДЬЕВИЧА ЛАПИНА***



Сочи – Адлер, 1 - 3 ноября 2021 года

УДК 001(063):61:57  
ББК 72  
М 75

IV МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПРИМАТОЛОГИИ» (Сочи – Адлер, 1 - 3 ноября 2021 года) [Электронный ресурс]/ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии». –Сочи:ФГБНУ «НИИ МП», 2021. – 274 с.

Сборник научных статей составлен по итогам IV МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПРИМАТОЛОГИИ», прошедшей 1-3 ноября 2021 года в г. Сочи.

В издание вошли публикации ученых-исследователей, посвященные актуальным проблемам медицинской приматологии.

Материалы сборника могут быть использованы научными работниками, аспирантами и студентами в научно-исследовательской, учебно-методической и практической работе.

Ответственность за аутентичность и точность цитат, имен, названий и иных сведений, а так же за соблюдение законов об интеллектуальной собственности несут авторы публикуемых материалов.

УДК 001(063):61:57  
ББК 72

***КОНФЕРЕНЦИЯ ПОСВЯЩЕНА 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ  
АКАДЕМИКА БОРИСА АРКАДЬЕВИЧА ЛАПИНА***

© ФГБНУ "НИИ МП", 2021