

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Хавинсон В.Х.<sup>1,2</sup>, Пинелис И.С.<sup>3</sup>, Пинелис Ю.И.<sup>3</sup>, Кузник Б.И.<sup>3</sup>, Иорданишвили А.К.<sup>4,5</sup>, Васильев М.А.<sup>6</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ ТИМАЛИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672090, г. Чита, Российская Федерация;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», 198302, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>5</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>6</sup>СПбГБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 29», 192284, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

*В обзоре приведены данные литературы по применению тималина при стоматологических заболеваниях. Рассмотрены вопросы, связанные с иммунофармакологическим действием и эффективностью клинического применения препарата при воспалительных, травматологических и других патологических процессах челюстно-лицевой области. Особое внимание уделено его использованию в лечебных комплексах при заболеваниях тканей и органов полости рта в различных возрастных группах.*

*Ключевые слова:* тималин; стоматологические заболевания; лечение; иммунитет; гемостаз.

**Для цитирования:** Хавинсон В.Х., Пинелис И.С., Пинелис Ю.И., Кузник Б.И., Иорданишвили А.К., Васильев М.А. Применение тималина в комплексной терапии стоматологических заболеваний. Российский стоматологический журнал. 2020;24(6):406-415. <http://doi.org/10.17816/1728-2802-2020-24-6-406-415>

**Для корреспонденции:** Васильев Максим Андреевич, врач-стоматолог СПбГБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 29», e-mail: [zlodey992@gmail.com](mailto:zlodey992@gmail.com)

Havinson V.H.<sup>1,2</sup>, Pinelis I.S.<sup>3</sup>, Pinelis Yu.I.<sup>3</sup>, Kuznik B.I.<sup>3</sup>, Iordanishvili A.K.<sup>4,5</sup>, Vasiliev M.A.<sup>6</sup>

### USE OF THYMALIN IN THE COMPLEX TREATMENT OF DENTAL DISEASES

<sup>1</sup>Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 197110, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>2</sup>Institute of Physiology named after I.P. Pavlov RAS, 199034, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>3</sup>Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia; 672090, Chita, Russian Federation;

<sup>4</sup>I.I. Mechnikov North-West State Medical University, 198302, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>5</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy Russian Ministry of Defense, 194044, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>6</sup>Dental Clinic No. 29, 192284, Saint-Petersburg, Russian Federation

*The review summarizes studies that used the thymalin immunomodulator in many dental diseases. Issues related to its immunopharmacological action and effective clinical use in inflammatory, traumatic, and other pathological processes of the maxillofacial region were considered. Special attention was paid to their use in medical complexes for diseases of tissues and organs of the oral cavity in various age groups.*

*Keywords:* thymalin; dental diseases; treatment; immunity; hemostasis.

**For citation:** Havinson V.H., Pinelis I.S., Pinelis Yu.I., Kuznik B.I., Iordanishvili A.K., Vasiliev M.A. Use of thymalin in the complex treatment of dental diseases. Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal. 2020;24(6):406-415. <http://doi.org/10.17816/1728-2802-2020-24-6-406-415>

**For correspondence:** Maksim A. Vasiliev, dentist, Dental Clinic No 29, e-mail: [zlodey992@gmail.com](mailto:zlodey992@gmail.com)

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

Received 25.09.2020

Accepted 16.10.2020

## Введение

Известно, что основной задачей стоматологии является изучение этиологии, патогенеза, клиники и терапии воспалительных, дистрофических и опухолевых заболеваний, повреждений и их последствий, приобретенных и врожденных дефектов, генетических аномалий развития челюстей и тканей полости рта. Вместе с тем при различных поражениях че-

люстно-лицевой области (ЧЛО) наблюдаются существенные изменения в клеточном и гуморальном иммунитете [1-6]. Для достижения стойких положительных клинических результатов наряду со специфическими методами терапии необходимо добиваться нормализации состояния клеточного и гуморального иммунитета. Более чем 35-летний опыт авторов свидетельствует о том, что таким корректором может быть тималин.

**Цель работы** — на основании анализа литературных источников представить сведения об основных свойствах и функциях тималина, а также его применении в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

### Материал и методы

Исследованы отечественные и зарубежные источники, посвященные характеристике тималина как пептидного биорегулятора, а также его использованию в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

### Результаты исследования

Тималин был создан В.Г. Морозовым и В.Х. Хавинсоном в 1974 г. [7, 8]. Препарат представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из тимуса крупного рогатого скота. В настоящее время тималин производит ООО «Самсон-Мед» (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение № 82/1108/8.

**Основные свойства и функции тималина.** Основным свойством тималина является его способность воздействовать на состояние врожденного и адаптивного иммунитета. Установлено, что тималин в опытах *in vitro* усиливает экспрессию рецепторов на Т- и, в меньшей степени, на В-лимфоцитах. Особенно интенсивно его эффект был выражен в тех случаях, когда в опытах использовали лимфоциты больных людей с вторичными иммунодефицитами [9, 10]. Введение тималина тимэктомированным морским свинкам, мышам и крысам восстанавливало количество Т-лимфоцитов в периферической крови, селезенке, лимфатических узлах и лимфоэпителиальных образованиях, что, по всей видимости, обусловлено ускорением деления локальных Т-лимфоцитов [10–12]. Удаление тимуса у различных животных сопровождалось увеличением сроков отторжения аллотрансплантатов. При введении тималина мышам с удаленной вилочковой железой сроки отторжения уменьшались и достигали показателей, характерных для контрольной группы (КГ) животных (с интактным тимусом). Тималин также сокращал время отторжения аллотрансплантата у ложнопериоперированных мышей [13]. Кроме того, препарат усиливал фагоцитоз, стимулировал процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения, а также улучшал течение процессов клеточного метаболизма [14]. Тималин в опытах *in vitro* обладал антикоагулянтным действием, замедляя скорость свертывания крови и увеличивая тромбиновое время (ТВ), а также тормозил фибринолиз, связывая активатор плазминогена [15–17].

В исследованиях на животных и людях установлено, что тималин является корректором не только клеточного и гуморального иммунитета, но и системы гемостаза. В тех случаях, когда отмечается гиперкоагуляция и торможение фибринолиза, а также когда возникают противоположные сдвиги, тималин приводит к нормализации тестов, характеризующих

состояние системы гемостаза [9, 15, 18]. В указанных ситуациях характер ответной реакции со стороны системы гемостаза и фибринолиза обусловлен взаимоотношением про- и противовоспалительных цитокинов.

Тималин обладает выраженным антиоксидантным действием, усиливая антирадикальную защиту [19]. У животных, получавших тималин, атеросклеротические изменения в аорте были выражены значительно меньше, чем у животных КГ [14, 19–21].

Представленные данные свидетельствуют о том, что тималин представляет собой эффективный корректор систем иммунитета и гемостаза и стимулирует фагоцитоз, процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения. Под его воздействием нормализуются процессы перекисного окисления липидов и усиливается антиоксидантная защита.

Ниже приведены данные по использованию тималина при лечении различных стоматологических заболеваний.

**Воспалительные заболевания тканей пародонта [K05].** Ряд челюстно-лицевых хирургов страны применял тималин для лечения пародонтита различной степени тяжести у 365 больных [22–29].

Среди пациентов было 133 подростка от 14 до 17 лет с пародонтитом средней степени тяжести. Все больные разделены на две группы: в 1-ю вошел 71 подросток, получавший базисную терапию, 2-ю составили 62 подростка, которым наряду с основными лечебными процедурами вводили тималин внутримышечно (в/м) по 3,5 мг на протяжении 4 дней [22, 30]. Контрольная группа — 70 здоровых подростков с интактным пародонтом. Клинико-лабораторные исследования были выполнены 5 раз: до лечения, сразу после него, а также 3 раза на протяжении 2 лет.

Жалобы детей были на кровоточивость десен и боли при приеме пищи. При осмотре обнаружены воспаление десны и скопление в области шеек зубов мягких и твердых отложений. При рентгенографии в 100 % выявлены изменения в костной ткани. У больных выявлен лейко- и лимфоцитоз, увеличение содержания Т-лимфоцитов и иммуноглобулинов (Ig) G, но снижение концентрации IgA и IgM. Одновременно наблюдалось удлинение каолинового и протромбинового времени (ПВ), увеличение уровня фибриногена и торможение фибринолиза.

После общепринятой терапии у 53 (74,6 %) подростков прекратились боли, кровоточивость десны, нормализовался цвет и плотность тканей десны, исчезли гиперемия и отек межзубных сосочков. Индекс РМА, говорящий о незначительном воспалении десны, сохранялся положительным лишь у 18 (25,4 %) пациентов. Гигиенический уровень (индекс Федорова—Володкиной) достиг 1,3 балла и оценивался как хороший. Значительно улучшились показатели индекса нуждаемости в стоматологическом лечении CPITN (Community Periodontal Index of Treatment Needs): увеличилось число секстантов со

здоровым пародонтом — 5,04, а количество пораженных секстантов составило 0,96. Среднее значение индекса CRITN равнялось 0,48 балла.

После общепринятой терапии у подростков значительно увеличилось время рекальцификации плазмы и ПВ, лейко- и лимфоцитоз, абсолютное число Т-лимфоцитов, «активных» Т-лимфоцитов, резко возросла Т-супрессорная активность крови, замедлился эуглобулиновый фибринолиз при одновременном увеличении концентрации фибриногена. Концентрация всех Ig увеличилась.

Улучшение общего состояния при использовании тималина отмечено уже после второй инъекции у 18 пациентов основной группы, а у остальных — после четвертой инъекции. При этом у всех пациентов этой группы прекратились боли, кровоточивость десны, нормализовался цвет и плотность десны, исчезли гиперемия и отек межзубных сосочков. Индекс РМА, характеризующий воспаление десневого края, сохранился лишь у трех подростков. Гигиенический уровень оценивали как хороший, значительно улучшились показатели индекса CRITN. Одновременно нормализовались содержание лейкоцитов, лимфоцитов (в том числе Т-лимфоцитов), IgG, IgM и состояние системы гемостаза. При наблюдении на протяжении двух лет у них не наблюдалось роста очагов остеопороза и атрофии межальвеолярных перегородок.

Эффективность применения тималина также оценена у 172 взрослых пациентов с генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степени тяжести. У них в комплекс общепринятой терапии включали внутримышечные инъекции 10 мг тималина в течение 3–6 дней. Контрольной группой выступали 50 пациентов с генерализованным пародонтитом, получивших общепринятое лечение [22, 23].

У больных пародонтитом оказалось сниженным число лейкоцитов, лимфоцитов, в том числе Т-лимфоцитов, концентрация С3-компонента комплемента, лизоцима, бактерицидную активность сыворотки (БАС) и IgG, но повышено содержание IgA и IgM, а также фагоцитарная активности лейкоцитов. Со стороны коагулограммы отмечено сокращение времени свертывания крови (ВСК), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и увеличение уровня фибриногена и продуктов деградации фибрина (ПДФ), а также депрессия фибринолиза.

Общепринятая терапия сопровождалась улучшением общего состояния пациентов. У 70 % из них полностью прекратилось гноетечение. Однако у 30 % пациентов бензидиновая проба на наличие гноя в пародонтальном кармане оставалась положительной и, кроме того, сохранялась подвижность зубов. При этом исследуемые показатели иммунитета и системы гемостаза не претерпевали существенных изменений. Через 3–4 мес. у пациентов, находящихся на общепринятой терапии, наблюдалась отрицательная динамика изучаемых лабораторных показате-

телей, большинству требовалось повторение курса терапии.

Введение в комплекс лечебных мероприятий инъекций тималина способствовало быстрому купированию воспаления пародонта и болевого симптома (100 %), уменьшению кровоточивости (88,6 %), гноетечения (75 %), нормализации плотности и цвета десны (88,6 %). Проба Шиллера—Писарева осталась слабоположительной только у 10 (5,8 %) пациентов. Непосредственный клинический эффект был хорошим в 72,7 % случаев, удовлетворительным — в 17,3 % и неудовлетворительным — в 10 %. При пародонтите средней и тяжелой степени под влиянием терапии тималином существенно уменьшились индексы PI и РМА и число положительных реакций пробы Шиллера—Писарева. Кроме того, восстановились до нормы показатели коагулограммы, но сохранялись незначительная лейкопения, лимфоцитопения и сниженный уровень С3-компонента комплемента. Тималин усиливал фагоцитарную активность лейкоцитов и БАС. Использование препарата при средней и тяжелой степени тяжести пародонтита дало хороший результат как непосредственно после применения, так и спустя 10–12 мес. [22, 23, 28].

Л.В. Дерейко [31] обследовал 30 пациентов с пародонтитом в возрасте от 20 до 50 лет. Контрольную группу составили 15 здоровых людей с интактным пародонтом. Все пациенты, кроме стандартной терапии, в зависимости от тяжести пародонтита получали по 10 мг тималина, разведенного в 2 мл 0,5 % новокаина. После использования иммунокорректора через 1 нед. состояние полости рта и общая клиническая картина заболевания значительно улучшились. Применение тималина приводило к коррекции уровня Т- и В-лимфоцитов, нормализации концентрации IgA, IgM и IgG. Через 8–10 мес. выявленная динамика сохранялась. По мнению автора, включение в схему комплексного лечения иммуномодулятора тималина способствует более быстрому купированию воспалительного процесса и положительно влияет на регенерацию костной ткани, а также приводит к нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета.

*Абсцессы и флегмоны челюстно-лицевой области (L 03.2).* Под наблюдением врачей-специалистов [22, 32] находились 83 больных с абсцессами и флегмонами ЧЛЮ в возрасте 19–54 лет. Наряду с проведением клинических, лабораторных и рентгенологических методов исследования было изучено состояние их иммунитета и гемостаза. Больные обеих групп при поступлении в стационар предъявляли жалобы на сильные, постоянные боли, резко выраженный отек, нарушение функций (затруднение и ограничение открывания рта, глотания, речи и др.). При обследовании у них отмечались резкая боль, отек мягких тканей, нарушение функции жевания, глотания и речи. При поверхностных абсцессах и флегмонах наблюдались выраженная гиперемия и гипертермия кожи, болезненный инфильтрат с очагом флюктуации,

воспалительная реакция регионарных лимфатических узлов. При глубоких гнойно-воспалительных процессах мягких тканей полости рта внешние изменения проявлялись в меньшей степени. При клиническом исследовании ротовой полости у них обнаруживали «причинный» зуб, нарушение функции глотания, приема пищи, затрудненное открывание рта и другие клинические признаки, характерные для данной патологии. В области гнойного очага были выявлены болезненность, отек, гиперемия и инфильтрация слизистой оболочки полости рта и окружающих тканей.

Общепринятая комплексная терапия абсцессов и флегмон ЧЛО (вскрытие гнойных очагов, общее и местное медикаментозное лечение) назначена 35 больным (КГ), а 48 пациентам сразу же после оперативного вмешательства дополнительно был назначен тималин внутримышечно (в/м) по 10–20 мг утром и вечером на протяжении 5–12 дней.

В КГ больных после вскрытия абсцессов и флегмон повышалась температура тела на 1,5–2,4 °С, заметно ухудшались общее состояние, сон и аппетит, в области послеоперационной раны нарастал отек мягких тканей, продолжительное время сохранялся болевой синдром, СОЭ составляла  $48,6 \pm 3,5$  мм/час. Начало восстановления общего состояния наблюдалось с 3-х суток после операции. Температурная реакция достигала нормы на  $6,2 \pm 1,4$  суток. Гноетечение из раны сохранялось до  $9,4 \pm 1,8$  суток, рассасывание инфильтрата —  $12,6 \pm 1,3$  дня. Больных выписывали из стационара на  $20,3 \pm 1,6$  суток после заживления гнойной раны вторичным заживлением. Показатели общего анализа крови к этому периоду достигали нормы лишь у 8 (53,3 %) лиц данной группы.

Использование тималина способствовало улучшению общего состояния больных в течение 2–3 дней, температура тела нормализовалась на  $3,4 \pm 0,7$  суток. Местная воспалительная реакция тканей у них, по сравнению с КГ, выражалась в более быстром уменьшении боли, отека и гиперемии окружающих тканей, которые полностью исчезали к 3-м суткам после операции. Очищение гнойной раны происходило значительно активнее, а гноетечение из нее заметно сокращалось и купировалось на  $6,9 \pm 1,0$  сутки. Рассасывание инфильтрата наступало на  $11,5 \pm 0,8$  дня. Соответственно происходило и уменьшение сроков пребывания больного в стационаре ( $14,5 \pm 1,1$  суток, для сравнения в КГ —  $17,8 \pm 1,2$  дня;  $p < 0,05$ ).

Анализ лабораторных показателей у больных с флегмонами ЧЛО при поступлении в стационар показал значительное сокращение времени рекальцификации плазмы, ПВ и ТВ, повышение уровня фибриногена, угнетение эуглобулинового фибринолиза, этаноловый тест был положительным в 100 % случаев.

У пациентов, получавших общепринятую терапию, только на 4-е сутки наблюдалась тенденция к

восстановлению показателей в свертывающей системе крови. В частности, нормализовалось ПВ и концентрация фибриногена; остальные показатели оставались измененными. Перед выпиской из стационара показатели фибринолиза приближались к норме, сохранялись признаки гиперкоагуляции: было укороченным время рекальцификации и ТВ.

После курса инъекций тималина анализ крови больных показывал нормализацию времени рекальцификации плазмы, ПВ и концентрации фибриногена. Остальные значения изучаемых показателей гемостаза свидетельствовали о явной тенденции к нормализации. К моменту выписки из стационара у пациентов наблюдались обычные для здорового взрослого человека время рекальцификации плазмы, ПВ, концентрации фибриногена, а показатели фибринолиза приближались к норме.

Исследование показателей иммунной системы больных при поступлении в стационар показало повышенное содержание лейкоцитов, сокращение (почти в 2 раза) количества  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ -клеток, уровня IgM и IgG. Общее число лимфоцитов было снижено на 30 %, а  $CD16^+$  и  $CD22^+$  клеток уменьшалось менее значительно. На 4-е сутки в КГ количество лейкоцитов и  $CD22^+$  достигало нормальных значений, а количество лимфоцитов,  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ , концентрация IgG, IgM имели слабо выраженную тенденцию к восстановлению. Перед выпиской из стационара у больных сохранялись сниженными количество  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ -клеток, уровень IgG, IgM. Количество лейкоцитов, уровень IgA,  $CD16^+$  и  $CD22^+$ -клеток было таким же, как и у здоровых людей.

После иммунокоррекции тималином большинство исследуемых показателей иммунной системы достигли нормы, за исключением количества  $CD4^+$  и  $CD16^+$  клеток, хотя и они имели явную тенденцию к нормализации. На момент выписки данная картина практически не изменялась.

Таким образом, включение тималина в комплекс общепринятой терапии положительно сказывается на клиническом течении гнойно-воспалительных заболеваний ЧЛО, а также состоянии свертывающей и иммунной систем [22, 26, 32–34]. Аналогичные результаты при лечении тималином инфекционно-воспалительных заболеваний ЧЛО получены и другими авторами [35, 36].

Т.К. Супиев и соавт. [37] применяли тималин (в/м из расчета 0,2 мг/кг массы тела на протяжении 5–7 дней) в группах из 16 детей в возрасте от 8 до 14 лет с одонтогенным остеомиелитом и из 13 — с абсцессами и обширными флегмонами. Авторами установлено, что при исходно низком и исходно высоком содержании лейкоцитов и лимфоцитов в крови тималин восстанавливал их содержание до нормы. Выраженное терапевтическое действие тималина зафиксировано через 2–3 нед. после окончания курса терапии. В зоне очага воспаления отмечены активизация репаративных процессов, образование грануляци-

онной ткани, уменьшение, а затем прекращение выделения гноя, быстрое заживление операционной раны, закрытие свищей, разрастание вновь образованной костной ткани. При этом отчетливый положительный эффект отмечен у 40, незначительный у 7 и его отсутствие у 3 пациентов. У больных с абсцессами и флегмонами быстрее ликвидировались местные проявления патологического процесса. После комплексного лечения с использованием тималина ни в одном случае не возникло деструкции костной ткани.

Т.К. Супиев и др. применили у пожилых людей (от 61 до 87 лет) с одонтогенными воспалительными заболеваниями тималин из расчета 0,2 мг/кг массы тела 1 раз в сутки внутримышечно в течение 5–7 дней (на курс от 50 до 200 мг) [38]. При остром одонтогенном воспалении тималин использовали после операции у пациентов, находящихся в тяжелом или крайне тяжелом состоянии. Лицам с деструктивным остеомиелитом челюстей препарат назначали в период предоперационной подготовки, а также в послеоперационном периоде при наличии или тенденции к образованию свища. Применение тималина сократило период ограничения зоны инфекционного очага, уменьшило объем поражения ткани, быстрее ликвидировало клинические проявления заболевания. На 4-е сутки количество лейкоцитов, лимфоцитов, Т-киллеров и В-лимфоцитов достигло нормы, а остальные показатели проявили выраженную тенденцию к восстановлению по сравнению с КГ.

*Перелом нижней челюсти (S02.6).* Специалистами изучены клиническая картина, состояние иммунологической реактивности, свертываемости крови, фибринолиза и белки острой фазы воспаления у 492 постардавших с переломами нижней челюсти [39–41]. Все пациенты были на разделены на группы в зависимости от сроков госпитализации после травмы, течения раневого процесса и сопутствующей патологии.

В стационар на 1–3-и сутки после травмы поступили 212 больных с неосложненным переломом нижней челюсти [39–41]. С 1-го дня госпитализации 88 пациентам вводили внутримышечно тималин по 10 мг 2 раза в сутки на протяжении 5–7 дней. Остальные 124 человека с аналогичной клинической картиной заболевания составили КГ.

До лечения у постадавших с переломами нижней челюсти отмечено снижение фагоцитарного индекса и катионных белков, реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) и реакция гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ), уменьшение числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов и увеличение В-лимфоцитов, тогда как концентрация основных классов иммуноглобулинов не отличалась от нормы. Под действием стандартной терапии существенных сдвигов в показателях врожденного и адаптивного иммунитета у больных не произошло. В группе, получившей лечение тималином, РТМЛ, РГЗТ, фагоцитар-

ный индекс и концентрация катионных белков, а также содержание лимфоцитов (в том числе Т-лимфоцитов) достигли нормы, число же В-лимфоцитов не изменилось [22, 39, 42].

Применение тималина предотвращало развитие воспалительных осложнений, быстрее устранялись отек и инфильтрация тканей. Сроки стационарного лечения при этом равнялись в среднем 21,3 дня и общей нетрудоспособности — 24,7 дня (в КГ — 25,6 и 31,2 дня соответственно).

У пострадавших с неосложненными переломами нижней челюсти (120 человек), поступивших в поздние сроки после травмы, выявлены удлинение времени свертывания крови, рекальцификации плазмы, ТВ, сокращение ПВ, увеличение уровня антитромбина III (АТ-III), угнетение фибринолиза, лейкоцитоз, дефицит Т- и В-лимфоцитов, и повышение концентрации IgA, резкое уменьшение концентрации лизоцима и БАС [22, 25].

Из общего числа пострадавших 40 пациентов получили традиционное лечение (КГ), а 80 человек — дополнительно внутримышечные инъекции тималина в дозе 10 мг на протяжении 5 дней.

В КГ курс традиционной терапии приводил к снижению числа лейкоцитов, лимфоцитов, Т- и В-лимфоцитов, падению уровня IgG и увеличению концентрации IgA и лизоцима, усилению признаков гиперкоагуляции и торможения фибринолиза

Включение тималина в лечение пострадавших с переломами нижней челюсти нормализовало содержание IgA, IgG в крови, сокращало время свертывания крови, рекальцификации плазмы и ТВ, удлиняло ПВ, повышало концентрацию фибриногена, восстанавливало фибринолитическую активность крови. Применение тималина во всех случаях предотвращало развитие воспалительных осложнений, в 93 % случаев на 3–5-е сутки устранялись отек и инфильтрация тканей. Сроки стационарного лечения при этом составляли в среднем  $20,6 \pm 0,5$ , а общей нетрудоспособности — 24 дня (в КГ — 28,0 и 35,0 дней соответственно).

У 50 пострадавших с переломами нижней челюсти и сочетанной закрытой черепно-мозговой травмой до лечения выявлены значительное сокращение времени свертывания крови, АЧТВ и ПВ, уменьшение активности АТ-III, удлинение ТВ, возрастание концентрации фибриногена, ПДФ,  $\alpha_2$ -макроглобулина и торможение фибринолиза, а также высокий лейкоцитоз, выраженный Т-клеточный дефицит, повышение концентрации IgA, IgM, интерлейкин (IL) 1a и ФНОa, снижение общей активности системы комплемента и лизоцима.

Включение в комплекс лечения пострадавших внутримышечных инъекций 20 тималина на протяжении 5–7 дней восстанавливало содержание лимфоцитов, IgG и преальбумина. В этой группе пациентов возросло число Т-лимфоцитов, повысился уровень церулоплазмينا и снизилось, хотя и не достигло нормы, содержание IgM, IgA, орозомукоида и

$\alpha$ 1-Ат. К моменту выписки пострадавших из стационара у них нормализовались все исследуемые показатели за исключением церулоплазмينا. В то же время у п, получавших традиционное лечение, сохранялось большинство из выявленных изменений в крови.

Применение тималина быстрее, чем при традиционном методе, устраняло боль, отек и гиперемию мягких тканей в области травмы. Заживление перелома осложнилось всего в 9 % случаев (в КГ — 31 %).

До начала лечения у 110 больных с осложненным течением перелома нижней челюсти в возрасте от 18 до 55 лет было выявлено сокращение времени свертывания крови и рекальцификации плазмы, АЧТВ, ПВ и ТВ, снижение концентрации АТ-III, возрастание содержание фибриногена и ПДФ и резкое торможение фибринолиза. Кроме того, установлено снижение числа лимфоцитов, Т- и В-лимфоцитов, уменьшение концентрации преальбумина, трансферрина и  $\alpha_2$ -макроглобулина, увеличение уровня IgM, IgA, орозомукоида и  $\alpha$ 1-Ат. Традиционная терапия у 48 больных (КГ) не привела к существенным сдвигам в состоянии системы гемостаза и иммунитета. В группе (62 человека), получавшей по 10 мг тималина в/м на протяжении 5–7 дней, к концу курса лечения практически все изучаемые показатели системы гемостаза нормализовались, и лишь концентрация ПДФ незначительно превышала норму [27, 41, 42].

В.А. Козлов и др. [5] для лечения больных с тяжелыми формами травматического остеомиелита применил тималин (20 мг ежедневно на протяжении 5–10 дней). Часть больных поступала в стационар повторно, у многих из них проведенная ранее антибактериальная терапия не давала требуемого результата. После использования тималина наступило явное улучшение или полное выздоровление больных. Положительный эффект выражался в прекращении или значительном уменьшении гноетечения из раны, появлении признаков ее гранулирования и последующей эпителизации. После секвестрэктомии воспаление быстро купировалось, полностью восстанавливались регенераторные процессы, что позволило добиться благоприятных исходов и в 2,3 раза сократить сроки лечения в стационаре.

Активация иммунологических реакций под влиянием тималина отмечена и у больных с вялотекущими инфекционно-воспалительными процессами в ЧЛЮ: у них было выявлено увеличение абсолютного количества Т-лимфоцитов, более быстрое формирование секвестров, очищение и эпителизация ран [43]. Уже после 2–3 инъекций тималина нормализовалась температура тела, прекратились боли, а к концу курса терапии исчезли гноетечение из щели перелома, отек и гиперемия слизистой оболочки. В 20 % случаев воспалительный процесс купировался без хирургического вмешательства, а в 13 % случаев нагноение костной раны перешло в травматический остеомиелит, который носил ограниченный харак-

тер и имел тенденцию к быстрому купированию. При рентгенологическом исследовании первые признаки остеомиелита выявлялись в среднем на 9-й день, начало формирования секвестров — на 19-е (контроль — 24–25-й день), а их полное отторжение — на 28-е сутки после травмы (контроль — 36–41-й дни).

*Врожденные расщелины нёба (Q35.1-9).* При углубленном обследовании 65 детей с врожденными расщелинами нёба установлено снижение числа Т- и В-лимфоцитов [44, 45]. В первые 24–48 ч после уранопластики у больных зарегистрирован лейкоцитоз и лимфоцитоз, повышалось содержание Т- и В-лимфоцитов, а также IgA, IgG, IgM. В течение последующих 10–12 сут после операции произошло снижение числа лимфоцитов, Т- и особенно В-лимфоцитов, а также падение общей активности системы комплемента. К концу стационарного лечения и через год после уранопластики у детей не нормализовались изучаемые показатели иммунитета, что свидетельствует о недостаточности местной специфической и неспецифической защиты. До начала предпринимаемой терапии у больных с расщелинами нёба наблюдалось замедление свертывания крови, увеличение времени рекальцификации плазмы и АЧТВ, гиперфибриногенемия, снижение активности АТ-III, высокий уровень ПДФ и усиление фибринолитической активности крови на электрокоагулограмме выявляли увеличение периода начала и конца гемокоагуляции, сокращение времени начала ретракции и фибринолиза. О нарушениях в системе гемостаза свидетельствовала клиническая картина: множественные точечные кровоизлияния, инъецированные сосуды, набухание лимфоидных элементов в полости рта. В раннем послеоперационном периоде (через 1–2 дня) у детей сокращалось время свертывания крови и рекальцификации плазмы, АЧТВ, ПВ и ТВ, падала активность АТ-III, нарастал уровень фибриногена и ПДФ, стимулировался фибринолиз. У детей в фазу цикатризации (10–17-й день после операции) сохранялось высокое содержание ПДФ и развивалась депрессия фибринолиза.

Для ликвидации иммунодефицита и нарушений в системе гемостаза у детей с расщелинами нёба предложен комплексный метод терапии [19], который включал следующие мероприятия. Если во время предоперационного обследования у больных выявляли признаки вторичного иммунодефицита, то им назначали внутримышечные инъекции тималина в дозе 5 мг в течение 3–4 дней. Для нейтрализации избыточной местной фибринолитической активности во время уранопластики операционную рану постоянно высушивали марлевыми салфетками, смоченными в 5 % растворе аминокaproновой кислоты. Локальные изменения в системе гемостаза ликвидировали, назначая со 2–3-го дня после операции сеансы (от 5 до 7) гепарин-электрофореза с помощью удлиненного внутривитрового активного электрода и индивидуальной защитной небной пластинки. Ком-

плекс предложенных мероприятий получили 134 ребенка. В КГ вошли 65 пациентов с аналогичной патологией, не получавших иммуно- и гемокорректоров.

Предоперационная подготовка тималином способствовала устранению большинства лабораторных симптомов Т-клеточного дефицита и нарушений в системе гемостаза, а также увеличению общей комплементарной активности. У таких больных наступала быстрая нормализация температуры тела, восстанавливались аппетит, сон и в 96 % случаев заживление ран происходило без осложнений. Состояние операционной раны у них позволяло снимать швы на 4–5 дней раньше, чем в КГ.

Комплексное применение тималина с гемокорректорами при хирургическом лечении детей с расщелинами неба значительно улучшило исходы операции, ускорило заживление ран и сократило более чем в 2,5 раза (с 9,23 до 3,85 %) число общих и местных осложнений [26].

*Лечение дефектов и деформаций челюстно-лицевой области (S09).* Для устранения указанных патологий иногда требуется проведение до 5–7 восстановительных и реконструктивных операций. Естественно, что хирургическая агрессия не может не оказать отрицательного влияния на организм пациента. Осложнения после реконструктивных операций возникают в 8–32 % случаев. Проведены клинические наблюдения 47 больных (в возрасте от 14 до 68 лет), нуждающихся в многоэтапных реконструктивных операциях. У 15 человек показанием к оперативному лечению были послеожоговые рубцы, у 16 — огнестрельные дефекты, у 14 — онкологические дефекты и у 2 — рубцовая деформация после номы [26]. Ранее (в промежутке от 1 до 3 лет) всем обследуемым были выполнены хирургические вмешательства (первичная хирургическая обработка ран и ожогов, некротомия, комбинированное лечение опухолей и др.). Перед операцией показатели иммунитета и гемостаза у обследуемых находились в пределах возрастной нормы. Через 1–2 дня после первой операции у больных возрастало число лейкоцитов, лимфоцитов, Т- и В-лимфоцитов и содержание основных классов иммуноглобулинов, сокращалось время свертывания крови и рекальцификации плазмы, снижалась активность АТ-III, увеличивалась концентрация фибриногена и ПДФ и угнетался фибринолиз. Послеоперационный период протекал относительно гладко, но у 5 (11 %) больных отмечалось частичное нагноение ран. Через 1–1,5 мес. (перед вторым этапом пластики) у большинства больных нормализовались выявленные изменения в состоянии иммунитета и гемостаза.

Перед вторым этапом реконструктивной операции для профилактики нарушений в системах иммунитета и гемостаза 27 пациентам (исследуемая группа) проведен курс терапии тималином (по 10 мг в течение 7–10 дней), а после нее — 10 сеансов гепарин-электрофореза в области раны; 20 больных (КГ) такого лечения не получали [5]. После операции в ис-

следуемой группе выраженных отклонений от нормы со стороны клеточного и гуморального иммунитета и системы гемостаза не наблюдалось, тогда как в КГ признаки вторичного иммунодефицита и гиперкоагуляционного синдрома отмечались у 15 из 20 больных. Заживление послеоперационных ран вторичным натяжением отмечалось соответственно в 7,4 % (у получавших тималин) и 20 % случаев (КГ). Аналогичные результаты при оценке влияния тималина на процессы регенерации в стоматологии получила Т.С. Козьмова [33]. У пациентов КГ в раннем послеоперационном периоде после заключительного этапа хирургического вмешательства были выявлены более существенные нарушения в изучаемых показателях иммунитета и гемостаза, чем после 1-й и 2-й операций. У людей, ранее получавших корригирующую терапию тималином, признаки иммунодефицита и гиперкоагуляционного синдрома обнаружили лишь в 19 % случаев. Ближайшие клинические наблюдения в КГ выявили у 3 больных расхождение краев раны, а отдаленные (через 6 мес.) — у 2 больных образование грубого рубца. В группе, получавшей тималин, непосредственно после операции осложнения отсутствовали, но у 2 пациентов в последующем развился келлоидный рубец [34, 46].

## Заключение

Таким образом, тималин является комплексом щелочных полипептидов, обеспечивающим регуляцию специфической деятельности клетки. Наряду со специфическими функциями тималину присущи и неспецифические влияния. Он обладает иммуномодулирующим действием, в опытах *in vitro* проявляет антикоагулянтный и антифибринолитический эффекты, а *in vivo* действует как модулятор сосудистотромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, усиливает антиоксидантную защиту, влияют на фагоцитоз и активность системы комплемента и т. д.

Многолетние исследования влияния тималина на течение различных стоматологических заболеваний позволяют предположить, что его выраженные иммуномодулирующие свойства, а также благотворное влияние на состояние системы гемостаза и процессы перекисного окисления липидов в дальнейшем по-прежнему будут широко использоваться в стоматологической клинике.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Галиуллина Э.Ф. Новые подходы к этиологии заболеваний пародонта в свете современной концепции их патогенеза // Пародонтология. 2017. Т. 22, № 2. С. 21–24.
2. Грудянов А.И. Заболевания пародонта: Монография. М.: Медицинское информационное агентство, 2009.
3. Елькова Н.Л., Прудникова М.М., Серикова О.В., и др. Коррекция иммунных расстройств при лечении тяжелых стоматологических заболеваний.

- ческих заболеваний // Прикладные информационные аспекты медицины. 2003. Т. 6, № 1. С. 46–52.
4. Кречина Е.К., Смирнова Т.Н. Современный подход к оценке показателей микрогемодинамики в тканях пародонта // Стоматология. 2017. № 1. С. 28–32.
  5. Удальцова Н.А., Фаизов Т.Т., Ермолаева Л.А., Заславская И.С. Сравнительное исследование иммунных реакций у больных с гнойными заболеваниями челюстно-лицевой области при применении иммуномодулирующих препаратов тимуса // Стоматология для всех. 2006. № 1. С. 20–24.
  6. Чернов О.Е., Ніколішін А.К. Застосування тималіну в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит / Сборник тезисов I (VIII) съезда ассоциации стоматологов Украины; Киев, 30 октября — 2 ноября 1999 г. Киев, 1999. С. 261–262. (In Ukr).
  7. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Влияние экстракта из тимуса на процессы заживления ожоговых ран в эксперименте // Экспериментальная хирургия и анестезиология. 1974. Т. 19, № 2. С. 49–51.
  8. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Выделение, очистка и идентификация иммуномодулирующего полипептида, содержащегося в тимусе теленка и человека // Биохимия. 1981. Т. 46, № 9. С. 1652–1659.
  9. Кузник Б.И., Васильев В.Н., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма: Монография. М.: Медицина, 1989.
  10. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. СПб: Наука, 2000.
  11. Белокрылов Г.А., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Влияние высокоочищенного фактора тимуса на клеточные и гуморальные показатели иммунитета у тимэктомизированных мышей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1978. Т. 86, № 7. С. 51–53.
  12. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Иммуномодулирующее действие фактора тимуса в патологии // Иммунология. 1981. Т. 2, № 5. С. 28–31. (in Russian)
  13. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Иммунобиология гормонов тимуса. Тималин и его иммунобиологическая активность. Киев: Здоровье; 1989.
  14. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные геропротекторы — эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. Санкт-Петербург: РГПУ им. И.А. Герцена, 2014.
  15. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма // Тромбоз, гемостаз и реология. 2005. № 2. С. 3–16.
  16. Кузник Б.И. Цитокины и система гемостаза. Сообщение 2. Цитокины и коагуляционный гемостаз. Тромбоз, гемостаз и реология. 2012. №3. С. 9–29.
  17. Kuznik B.I., Tsibikov N.N. Immune Mechanisms Regulating the hemostasis System // Hematol Rev. 1992. Vol. 3, Part 2. P. 3–20.
  18. Кузник Б.И., Степанов А.В., Цыбиков Н.Н. Влияние полипептидов из вилочковой железы, костного мозга и сумки Фабрициуса на иммуногенез и гемостаз у неонатально тимэктомизированных и бурсэктомизированных цыплят // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1987. № 4. С. 449–451.
  19. Хавинсон В.Х., Баринов В.А., Арутюнян А.В., Малинин В.В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука; 2003.
  20. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины. СПб.: Наука; 1998.
  21. Рыженков В.Е., Огурцов Р.П., Трубаева В.В. Влияние тималина на развитие экспериментальной гиперлипидемии и атеросклероза // Вопросы медицинской химии. 1988. № 1. С. 51–56.
  22. Кузник Б.И., Пинелис И.С., Хавинсон В.Х. Применение пептидных биорегуляторов в стоматологии. СПб.: Эскулап; 1999.
  23. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Пинелис И.С. Применение тималина для лечения больных пародонтитом // Стоматология. 1985. Т. 64, № 1. С. 20–22.
  24. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Витковский Ю.А., Пинелис И.С. Применение пептидных биорегуляторов в хирургии и онкологии. Чита: Полиграфсервис; 2001.
  25. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Пинелис И.С., Пинелис Ю.И. Изучение пептидных биорегуляторов в клинике // Успехи геронтологии. 2017. Т. 30, № 6. С. 38–39.
  26. Пинелис И.С. Состояние системы гемостаза, иммунитета, неспецифической резистентности у стоматологических больных и методы их коррекции // Забайкальский медицинский вестник. 2004. № 4. С. 80–82.
  27. Пинелис И.С., Кузник Б.И., Пинелис Ю.И. Особенности биорегулирующей терапии стоматологических заболеваний // Забайкальский медицинский вестник. 2019. № 1. С. 173–186.
  28. Пинелис И.С., Кукушкин В.Л., Скурлатов А.Г. Применение тималина в комплексе лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. В кн.: Материалы 11 съезда САО. Екатеринбург, 1995. С. 171–173.
  29. Пинелис И.С., Пинелис Ю.И., Малезик М.С., Ушницкий И.Д. Показатели врожденного и адаптивного иммунитета при хроническом генерализованном пародонтите у больных пожилого и старческого возраста // Якутский медицинский журнал. 2020. Т. 69, № 1. С. 63–67.
  30. Пинелис И.С., Калинина Е.Н. Тималин в комплексном лечении ювенильного пародонтита. Экологическая интоксикация. В кн.: Всероссийская научная конференция. Чита; 1996. С. 265–266.
  31. Дерейко Л.В. Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении больных пародонтитом // Стоматология. 1987. № 1. С. 32–34.
  32. Пинелис И.С., Пинелис Ю.И. Биорегулирующее лечение больных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области. В кн.: Русско-японский симпозиум, Благовещенск. Благовещенск, 2000. С. 299–300.
  33. Козьмова Т.С. Влияние тималина на процессы регенерации в стоматологии // Хирургия. 1991. № 5. С. 1–4.
  34. Пинелис И.С., Пинелис Ю.И., Кузник Б.И., и др. Возрастные особенности биорегулирующей терапии стоматологических заболеваний // Успехи геронтологии. 2020. Т. 33, № 1. С. 137–152.
  35. Соловьев М.М., Алехова Т.М., Гринцевич И.И. Применение тималина при лечении тяжелых форм воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Стоматология. 1984. Т. 63, № 3. С. 19–22.
  36. Соловьев М.М., Алехова Т.М., Сысоева Е.Н., и др. Клинический опыт применения тималина для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1981. Т. 127, № 12. С. 6–11.
  37. Супиев Т.К., Галяпин А.С., Байшулаков А.А. Внутрикостное введение тималина в комплексном лечении детей с острым одонтогенным остеомиелитом // Стоматология. 1990. Т. 69, № 1. С. 69–71.
  38. Супиев Т.К., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Применение тималина в комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой локализации. Алма-Ата: Алма-Атинский государственный медицинский институт, 1983.
  39. Варфоломеев А.Р. Биорегулирующая терапия у больных с переломами нижней челюсти. В кн.: Актуальные проблемы стоматологии. Якутск, 1999. С. 11–15.
  40. Пинелис И.С. Нарушения иммунитета, неспецифической резистентности и гемостаза у больных с переломами нижней челюсти, злоупотребляющих алкоголем // Стоматология. 1992. Т. 71, № 2. С. 46–49.
  41. Пинелис И.С., Гайдин Д.И., Пермяков Н.П. Иммунокоррекция при лечении переломов нижней челюсти. В кн.: Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии. Материалы республиканской научно-практической конференции. Якутск, 2003. С. 63–67.
  42. Пинелис И.С., Гайдин Д.И. Состояние иммунитета и содержание БОВ у больных с переломами нижней челюсти. Сравни-

ОБОЗРЫ

- тельная эффективность различных методов иммунокоррекции // Челюстно-лицевая хирургия. 1994. № 1. С. 24–34.
43. Козлов В.А., Цимбалистов А.В., Некачалов В.В. Влияние тималина на процессы регенерации при переломах нижней челюсти // Стоматология. 1979. Т. 58, № 5. С. 1–6.
44. Пинелис И.С. Состояние системы иммунитета и гемостаза у детей с врожденными расщелинами неба. Методы коррекции. В кн.: Актуальные вопросы реабилитации детей с врожденными пороками развития челюстно-лицевой области. Чита, 1993. С. 77–78.
45. Пинелис И.С., Будажабон Г.Б., Пинелис Т.П. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей с врожденными расщелинами неба // Стоматология. 1983. Т. 62, № 3. С. 76–80.
46. Пинелис И.С. Применение цитомединов при хирургическом лечении дефектов и деформаций челюстно-лицевой области // Сборник тезисов Краевой научно-практической конференции стоматологов и челюстно-лицевых хирургов «Актуальные вопросы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии»; Чита, 4–5 апреля 2019 г. Чита. 2019. С. 76–81.
47. Galiullina EF. New approaches to the etiology of periodontal disease in the light of the modern concept of its pathogenesis. *Parodontologiya*. 2017;22(2):21–24. (in Russian)
48. Grudyanov AI. Periodontal diseases: Monograph. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2009. (in Russian)
49. El'kova NL, Prudnikova MM, Serikova OV, et al. Correction of immune disorders in the treatment severe dental diseases. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2003;6(1):46–52. (in Russian)
50. Krechina EK, Smirnova TN. Modern approaches to periodontal microcirculatory parameters assessment. *Stomatologiya (Mosk)*. 2017;(1):28–32. (in Russian)
51. Udaltsova NA, Faizov TT, Ermolaeva LA, Zaslavskaya IS. Comparative study of immunomodulatory reactions in patients with purulent diseases of the maxillofacial region when using immunomodulatory drugs of the thymus. *Stomatologiya dlya vsekh*. 2006;(1):20–24. (in Russian)
52. Chernov OE, Nikolishin AK. The use of thymalin in the complex treatment of patients with generalization of periodontitis. In: Proceedings of the I (VIII) Congress of the Association of dentists of Ukraine; Kiev, 30 October — 2 November 1999. Kiev; 1999. P. 261–262. (In Ukrainian)
53. Morozov VG, Khavinson VKh. The influence of thymus extract on the healing of burns (experimental study). *Eksp Khir Anesteziol*. 1974;19(2):49–51. (in Russian)
54. Morozov VG, Khavinson VKh. Isolation, purification and identification of the immunomodulatory polypeptide contained in the thymus of calves and humans. *Biokhimiia*. 1981;46(9):1652–1659. (in Russian)
55. Kuznik BI, Vasil'ev VN, Tsybikov NN. Immunogenesis, hemostasis and nonspecific resistance of the organism: Monograph. Moscow: Meditsina; 1989. (in Russian)
56. Morozov VG, Khavinson VKh, Malinin VV. Peptide thymomimetics. Saint Petersburg: Nauka; 2000. (in Russian)
57. Belokrylov GA, Morozov VG, Khavinson VKh. Effect of highly purified tamasha factor on cellular and humoral immunity parameters in thymectomized mice. *Biull Eksp Biol Med*. 1978;86(7):51–53. (in Russian)
58. Khavinson VKh, Morozov VG. Immunomodulatory effect of thymus factor in pathology. *Immunologiya*. 1981;2(5):28–31. (in Russian)
59. Morozov VG, Khavinson VKh. Immunobiology of thymus hormones. Timalin and its immunobiological activity. Kiev: Zdorov'e; 1989. (in Russian)
60. Khavinson VKh, Kuznik BI, Ryzhak GA. Peptide geroprotectors are epigenetic regulators of the physiological functions of the body. Saint Petersburg: RGPU im. I.A Gertsena; 2014. (in Russian)
61. Kuznik BI, Tsybikov NN, Vitkovskiy YuA. Unified cellular-humoral system of the body's defense. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2005;2:3–16. (In Russ).
62. Kuznik BI, Tsybikov NN, Vitkovskii YuA. Unified cellular-humoral protection system of the organization. *Tromboz, gemostaz, reologiya*. 2005;(3):9–29. (in Russian)
63. Kuznik BI, Tsybikov NN. Immune Mechanisms Regulating the hemostasis System. *Hematol Rev*. 1992;3(2):3–20.
64. Kuznik BI, Stepanov AV, Tsybikov NN. Influence of polypeptides from the thymus gland, bone marrow, and the bursa of Fabricius on immunogenesis and hemostasis in neonatally thymectomized and bursectomized chickens. *Biulleten eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny*. 1987;(4):449–451. (in Russian)
65. Khavinson VKh, Barinov VA, Arutyunyan AV, Malinin VV. Free radical oxidation and aging. Saint Petersburg: Nauka; 2003. (in Russian)
66. Kuznik BI, Morozov VG, Khavinson VKh. Cytomedins. Saint Petersburg: Nauka; 1998: 310. (in Russian)
67. Ryzhenkov VE, Ogurtsov RP, Trubacheva VV. The influence of thymalin on the development of experimental hyperlipidemia and atherosclerosis. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1988;34(1):51–56. (in Russian)
68. Kuznik BI, Pinelis IS, Khavinson VKh. The use of peptide bioregulators in dentistry. Saint Petersburg: Eskulap; 1999. (in Russian)
69. Kuznik BI, Khavinson VX, Morozov VG, Pinelis IS. The use of thymalin for the treatment of patients with periodontitis. *Stomatologiya*. 1985;64(1):20–22. (in Russian)
70. Kuznik BI, Khavinson VKh, Vitkovskii YA, Pinelis IS. *Application of peptide bioregulators in surgery and oncology*. Chita: Poligrafservis; 2001. (in Russian)
71. Kuznik BI, Tsybikov NN, Pinelis IS, Pinelis YI. Study of peptide bioregulators in the clinic. *Uspekhi gerontologii*. 2017;30(6):38–39. (in Russian)
72. Pinelis IS. The state of the hemostasis system, immunity, nonspecific resistance in dental patients and methods of their correction. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2004;(4):80–82. (in Russian)
73. Pinelis IS, Kuznik BI, Pinelis YI. Features of bioregulatory therapy of dental diseases. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2019;(1):173–186. (in Russian)
74. Pinelis IS, Kukushkin VL, Skurlatov AG. The use of thymalin in the complex of the treatment of inflammation of the inflammatory diseases of the diseases of the human body lust. In: Materials of the 11th Congress of the SAO. Ekaterinburg; 1995. P. 171–173. (in Russian)
75. Pinelis IS, Pinelis YI, Malezhik MS, Ushnitskii ID. Congenital and adaptive immunity indicators in chronic generalized periodontitis in elderly and senile patients. *Yakutskii meditsinskii zhurnal*. 2020;69(1):63–67. (in Russian)
76. Pinelis IS, Kalinina EN. Timalin in the complex treatment of juvenile periodontitis. Environmental intoxication. In: All-Russian Scientific Conference. Chita; 1996. P. 265–266. (in Russian)
77. Dereiko LV. Immunocorrective therapy in the complex treatment of patients with periodontitis. *Stomatologiya*. 1987;66(1):32–34. (in Russian)
78. Pinelis IS, Pinelis YI. Bioregulatory treatment of patients with abscesses and phlegmons of the maxillofacial region. In: Russian-Japanese symposium, Blagoveshchensk. Blagoveshchensk; 2000. P. 299–300. (in Russian)
79. Koz'mova TS. The influence of thymalin on the regeneration processes in dentistry. *Khirurgiya*. 1991;(5):1–4. (in Russian)
80. Pinelis IS, Pinelis YI, Kuznik BI, et al. Age features of bioregulatory therapy of dental diseases. *Uspekhi gerontologii*. 2020;33(33):137–152. (in Russian)
81. Solov'ev MM, Alekhova TM, Grintsevich II. The use of thymalin in the treatment of severe forms of inflammatory diseases of the maxillofacial region. *Stomatologiya*. 1984;63(3):19–22. (in Russian)
82. Solov'ev MM, Alekhova TM, Sysoeva EN, et al. Clinical experience in the use of thymalin for the prevention and treatment of infectious diseases and inflammations of illnesses of illnesses personal area. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 1981;127(12):6–11. (in Russian)

37. Supiev TK, Galyapin AS, Baishulakov AA. Intraosseous administration of thymalin in the complex treatment of children with acute odontogenic osteomyelitis. *Stomatologiya*. 1990;69(1):69–71. (in Russian)
38. Supiev TK, Khavinson VKh, Morozov VG. The use of thymalin in the complex treatment of patients with pyoinflammatory diseases of the maxillofacial localization. Alma-Ata: Alma-Atinskii gosudarstvennyi meditsinskii institut; 1983. (in Russian)
39. Varfolomeev AR. Bioregulatory therapy in patients with mandibular fractures. In: *Aktual'nye problemy stomatologii*. Yakutsk; 1999. P. 11–15. (in Russian)
40. Pinelis IS. Immunity disorders, nonspecific resistance and hemostasis in patients with lower jaw fractures, alcohol abuse. *Stomatologiya*. 1992;71(2):46–49. (in Russian)
41. Pinelis IS, Gaidin DI, Permyakov NP. Immunocorrection in the treatment of mandibular fractures. In: Actual problems and prospects for the development of dentistry. Materials of the republican scientific and practical conference. Yakutsk; 2003. P. 63–67. (in Russian)
42. Pinelis IS, Gaidin DI. Immunity status and CWA content in patients with mandibular fractures. Comparative effectiveness of various methods of immunocorrection. *Chelyustno-litsevaya khirurgiya*. 1994;(1):24–34. (in Russian)
43. Kozlov VA, Tsimbalistov AV, Nekachalov VV. The influence of thymalin on regeneration processes in fractures of the mandible. *Stomatologiya*. 1979;58(5):1–6. (in Russian)
44. Pinelis IS. The state of the system of immunity and hematological stasis in children with congenital splits sky. Correction methods. In: Relevant issues of reintegration of children with innate processes of development of people the face area. Chita; 1993. P. 77–78. (in Russian)
45. Pinelis IS, Budajabon GB, Pinelis TP. The state of cellular and humoral immunity in children with congenital clefts of the palate. *Stomatologiya*. 1983;62(3):76–80. (in Russian )
46. Pinelis IS. The use of cytomedin in the surgical treatment of defects and deformities of the maxillofacial region. In: Proceedings of the regional scientific and practical conference of dentists and oral and maxillofacial surgeons “Aktual'nye voprosy stomatologii i chelyustno-litsevoi khirurgii”; Chita, 4–5 April 2019. Chita; 2019. P. 76–81. (in Russian)

Received 25.09.2020  
Accepted 16.10.2020