



## НЕЗАРАЗНЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК: 616.98:579.887.111-085:615.33:636.2

DOI:10.52419/issn2072-2419.2023.3.300

### ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТУЛАТРОМИЦИНА И ТИМАЛИНА ПРИ ГЕНИТАЛЬНОМ МИКОПЛАЗМОЗЕ У КОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

**Васильев Р.М.\*** – к. вет. н, доцент кафедры клинической диагностики, (ORCID 0000-0002-0693-3050).

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет  
ветеринарной медицины»

\*rmvpcrvet@yandex.ru

**Ключевые слова:** микоплазмоз, коровы, тималин, тулатромицин, T-лимфоциты, B-лимфоциты.

**Keywords:** mycoplasmosis, cows, thymalin, tulatromycin, T-lymphocytes, B-lymphocytes.

Поступила: 10.07.2023

Принята к публикации: 11.09.2023

Опубликована онлайн: 29.09.2023



#### РЕФЕРАТ

Современные технологии промышленного животноводства подразумевают максимально эффективное использование репродуктивного потенциала самок и получение от них здорового молодняка. Сдерживающим фактором в достижении этой цели являются заболевания, отличающиеся сглаженной симптоматикой, что затрудняет их своевременную диагностику и терапию, одним из которых является генитальный микоплазмоз крупного рогатого скота. Наличие длительного латентного периода и неясная симптоматика позволяет данному заболеванию оставаться незамеченным и распространяться в стаде. В течение латентного периода в организме самок развиваются морфофункциональные изменения, приводящие к частичной или полной утрате репродуктивной способности. С различной степенью эффективности для лечения коров с генитальным микоплазмозом применялись антибиотики тетрациклиновой, фторхинолоновой и макролидной групп, однако одна антибиотикотерапия не приводит к восстановлению всех функций, нарушенных в течение болезни, а в частности не устраняет иммунодефицит. В связи с этим целью нашего исследования было изучение включения в схему лечения коров с генитальным микоплазмозом иммуномодулятора тималина и его влияния на содержание в крови лейкоцитов, лимфоцитов и их субпопуляций. Для проведения эксперимента сформировали три группы животных: первая группа - стельные коровы с генитальным микоплазмозом для лечения которых использовали антибиотик траксовет 100 (тулатромицин) в дозе 2,5 мг на 1 кг массы тела животного, подкожно, однократно за 40 дней до предполагаемых родов; вторая группа - стельные коровы с генитальным микоплазмозом для лечения которых использовали антибиотик траксовет 100 в той же дозе и иммуномодулятор тималин в дозе 0,1 мг на 1 кг массы тела животного, внутримышечно, дважды с интервалом 72 часа; третья группа – клинически здоровые стельные коровы. У всех групп коров прово-

дили определение числа лейкоцитов, процента лимфоцитов, абсолютного и относительного содержания Т-, В- и 0-лимфоцитов. Установлено, что применение тулатромицина для лечения коров с генитальным микоплазмозом дает хороший терапевтический эффект, но обеспечивает лишь частичное восстановление показателей клеточного иммунитета. Комплексное применение тулатромицина и тималина обладает максимальным терапевтическим эффектом и приводит к полному восстановлению клеточного иммунитета, причем некоторые показатели даже несколько превышают их значение у клинически здоровых коров.

#### ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Одной из важных задач промышленного животноводства на современном этапе является сохранение на высоком уровне воспроизводительной способности самок и получение от них здорового потомства [1]. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в реализации этой цели, сохраняется ряд сдерживающих факторов, один из которых представлен группой заболеваний, характеризующихся длительным латентным периодом. Отсутствие симптоматики или наличие стертой клинической картины заболевания затрудняет своевременную диагностику, что приводит к запоздалому назначению адекватной терапии и как результат более низкой ее эффективности. В связи с этим животноводческие предприятия несут существенный экономический ущерб. К данной группе заболеваний относится и генитальный микоплазмоз крупного рогатого скота [2].

Одной из характерных особенностей генитального микоплазмоза является длительный латентный период и клиническая картина хронического катарального вагинита, наблюдаемая далеко не у всех больных животных - это позволяет заболеванию ускользать от внимания ветеринарных специалистов и распространяться в стаде [3]. Кроме того, в течение латентного периода в органах репродуктивной системы происходят необратимые морфофункциональные изменения, что негативно отражается на показателях воспроизводства поголовья. Проводимый в данной ситуации анализ рациона не выявляет отклонений, а исследования на основные заболевания, сопровождающиеся утратой репродуктивной способности, дают отрицательный результат, что ставит ветеринарных врачей в тупик и делает эту про-

блему актуальной. В настоящее время генитальный микоплазмоз крупного рогатого скота зарегистрирован практически на всех континентах. Как демонстрируют данные отечественных и зарубежных исследователей генитальный микоплазмоз может охватывать от 14 до 40% поголовья молочно-товарных ферм и как правило, при этом прослеживается выраженная корреляция с низкими показателями воспроизводства [4,5,6].

В качестве этиотропной терапии генитального микоплазмоза с различной степенью эффективности применялись антибиотики тетрациклиновой, фторхинолоновой и макролидной групп [7]. Однако, с течением времени к некоторым из них микоплазмы приобретают устойчивость. На сегодняшний день наиболее эффективными препаратами в отношении микоплазм являются препараты из группы макролидов и фторхинолонов [8,9]. Одним из современных представителей препаратов макролидного ряда, применяемых при генитальном микоплазмозе является тулатромицин, терапевтическая эффективность которого достигает 75% [10].

Помимо этиотропной терапии важную роль в выздоровлении животных играет состояние иммунной системы, но применение одних антибиотиков не приводит к нормализации иммунодефицитного состояния, наблюдаемого у больных коров [2]. Иммунодефицит при генитальном микоплазмозе наблюдается как со стороны гуморального, так и клеточного звена. Учитывая тот факт, что микоплазмы используют различные механизмы подавления реализации иммунологических реакций организма для ускользания от иммунного ответа [11], то проведение иммунокоррекции целесообразно осуществлять

препаратами с широким спектром модулирующего действия на иммунную систему. Одним из препаратов, подходящих для решения поставленной задачи, является пептидный иммуномодулятор тималин, стимулирующий оба звена иммунного ответа [12].

Исходя из сказанного выше, целью нашего исследования было изучение включения в схему лечения коров с генитальным микоплазмозом иммуномодулятора тималина и его влияния на содержание в крови лейкоцитов, лимфоцитов и их субпопуляций.

#### **MATERIAL И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHOD**

Исследования проводились на базе ЗАО «Осьминское» Сланцевского района Ленинградской области в период с 2010 по 2012 год. Для проведения эксперимента было сформировано три группы стельных коров, по 8 голов в каждой. Первая группа - стельные коровы с генитальным микоплазмозом для лечения которых использовали антибиотик траксовет 100 (тулатромицин) в дозе 2,5 мг на 1 кг массы тела животного, подкожно, однократно за 40 дней до предполагаемых родов. Вторая группа - стельные коровы с генитальным микоплазмозом для лечения которых использовали антибиотик траксовет 100 в дозе 2,5 мг на 1 кг массы тела животного, подкожно, однократно за 40 дней до предполагаемых родов и иммуномодулятор тималин в дозе 0,1 мг на 1 кг массы тела животного, внутримышечно, дважды с интервалом 72 часа. Третья группа (контроль) – клинически здоровые стельные коровы. Идентификация микоплазм (*Mycoplasma spp.*) у всех групп животных проводилась методом ПЦР в формате электрофореза с использованием тест системы «МИК-КОМ» производства ФГБУН «ЦНИИЭ Роспотребнадзора». Серологическая типизация микоплазм осуществлялась реакцией непрямой гемагглютинации (РНГА) на базе ФГБУ «Ленинградская межобластная ветеринарная лаборатория» - установлена *Mycoplasma bovigenitalium*. Контроль эффективности терапии у коров первой и вто-

рой групп проводили путем повторного ПЦР-теста через 14 дней после введения траксовета.

У коров первой и второй опытных групп получали кровь из яремной вены и стабилизировали. Кровь брали дважды до начала лечения и через 14 дней после его начала. У опытной группы кровь брали однократно - за 25 дней до предполагаемых родов. В крови определяли количество лейкоцитов, относительное и абсолютное содержание лимфоцитов с применением гематологического анализатора, а также относительное и абсолютное содержание Т-, В- и 0-лимфоцитов цитохимическим методом по содержанию  $\alpha$ -нафтилбутиратэстеразы (по К.Е. Higgi et al., 1977). Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с применением компьютерной программы SPSS 22.0.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS**

Проведение повторного ПЦР-теста показало, что в группе коров, для лечения которых использовали только траксовет положительный тест на *Mycoplasma spp.* был у 2 коров из 8 (терапевтическая эффективность – 75%); в группе коров, где применяли траксовет в сочетании с тималином положительных тестов на *Mycoplasma spp.* не было (терапевтическая эффективность – 100%).

Динамика показателей клеточного иммунитета при использовании для лечения коров с генитальным микоплазмозом тулатромицина и тулатромицина в сочетании с тималином отражена в таблице 1.

Из представленных данных видно, что в группах больных коров через 14 дней после применения тулатромицина число лейкоцитов выросло на 7,7%, а при использовании тулатромицина в сочетании с тималином – на 18,4% и несколько превышали значение данного показателя у здоровых животных. Межгрупповые различия имели достоверный характер.

При изучении относительного содержания лимфоцитов установлено, что на фоне различных способов лечения коров с генитальным микоплазмозом, данный показатель не претерпевал достоверных

изменений. При этом абсолютное содержание лимфоцитов в группе коров получавших тулатромицин увеличивалось на  $0,46 \cdot 10^9/\text{л}$ , а при использовании сочетанной терапии – на  $1,12 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $P < 0,05$ ), и в обоих случаях было выше, чем у здоровых коров.

Что касается динамики абсолютного и относительного содержания иммунокомпетентных клеток при использовании различных схем лечения генитального микоплазмоза коров, то результаты оказались следующими. Относительное содержание Т-лимфоцитов у больных коров на 14-й день после применения тулатромицина не претерпевало изменений, тогда как в группе, где применяли тулатромицин и тималин оно увеличивалось на 18%. Несколько иначе происходило изменение абсолютного содержания этого пула иммунокомпетентных клеток. У больных коров, которых лечили тулатромицином абсолютное число Т-лимфоцитов увеличивалось на 12%, а у животных, которым применяли сочетанную терапию – на 48% и существенно

превышало значение данного показателя у клинически здоровых коров.

При изучении динамики В-лимфоцитов установлено, что терапия тулатромицином коров с генитальным микоплазмозом приводит к увеличению относительного содержания этих клеток на 14%, а применение его в комбинации с тималином – на 66%, при этом межгрупповые различия были статистически достоверными. Более активная динамика отмечалась в абсолютном содержании клеток данной субпопуляции – терапия больных коров тулатромицином увеличивала их число на 23%, а сочетание его с тималином – более чем в 2 раза ( $P < 0,001$ ).

Данные таблицы показывают, что абсолютное и относительное содержание недифференцированных лимфоцитов у обеих подопытных групп коров уменьшается пропорционально увеличению количества Т- и В-лимфоцитов, причем в группе коров, где применяли тулатромицин и тималин это снижение наиболее выражено.

**Таблица 1**  
**Содержание лейкоцитов, Т- и В-лимфоцитов в крови коров с генитальным микоплазмозом при различных схемах лечения**

Показатели	До лечения	Через 14 дней после лечения		Клинически здоровые
		траксовет	траксовет+тималин	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$7,93 \pm 0,14$	$8,54 \pm 0,18$	$9,39 \pm 0,23^*$	$8,8 \pm 0,18$
Лимфоциты, %	$56,4 \pm 2,01$	$57,7 \pm 1,78$	$59,5 \pm 1,66$	$56,6 \pm 1,84$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$4,47 \pm 0,16$	$4,93 \pm 0,18$	$5,59 \pm 0,2^*$	$4,96 \pm 0,2$
Т-лимфоциты, %	$33,9 \pm 2,43$	$33,9 \pm 1,71$	$40,0 \pm 1,42^*$	$35,0 \pm 1,89$
В-лимфоциты, %	$13,2 \pm 1,07$	$15,0 \pm 1,3$	$21,86 \pm 1,25^{**}$	$17,2 \pm 1,3$
0-лимфоциты, %	$52,9 \pm 2,78$	$51,1 \pm 2,07$	$38,1 \pm 2,55^{**}$	$47,8 \pm 2,49$
Т-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$1,5 \pm 0,14$	$1,68 \pm 0,12$	$2,22 \pm 0,06^{**}$	$1,73 \pm 0,08$
В-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$0,6 \pm 0,07$	$0,74 \pm 0,07$	$1,21 \pm 0,04^{***}$	$0,84 \pm 0,08$
0-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$2,34 \pm 0,16$	$2,6 \pm 0,09$	$2,16 \pm 0,17^*$	$2,37 \pm 0,18$

\* - уровень достоверности между первой и второй опытными группами: \* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ .

## ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Проведенный эксперимент демонстрирует, что применение тулатромицина для лечения коров с генитальным микоплазмозом приводит к элиминации возбудителя у 75% животных, тогда как при сочетании применения тулатромицина и тималина терапевтический эффект на 25% выше.

Проведение антибиотикотерапии приводит к элиминации микоплазм со слизистой оболочки влагалища и как следствие снижению поступления их токсичных метаболитов угнетающих пролиферативную активность стволовых клеток лейкоцитарного ростка костного мозга в системный кровоток, однако полного восстановления числа лейкоцитов на 14-й день эксперимента не наблюдается. Тималин, включенный в схему лечения, способствует более быстрому восстановлению митотической активности клеток лейкоцитарного ростка (13).

Наиболее выраженный позитивный сдвиг в содержании Т-лимфоцитов у группы коров, где применяли антибиотик и иммуномодулятор, обусловлен тем, что входящий в состав тималина дипептид Glu-Trp индуцирует экспрессию генов, отвечающих за пролиферацию этих клеток (12, 13).

Более яркую положительную динамику со стороны В-лимфоцитов у коров в курс лечения которых входил тималин можно связать с модулирующим действием препарата на содержание Т-хелперов, регулирующих пролиферацию В-клеток (12).

Таким образом, применение тулатромицина для лечения коров с генитальным микоплазмозом дает хороший терапевтический эффект, но обеспечивает лишь частичное восстановление показателей клеточного иммунитета. Комплексное применение тулатромицина и тималина обладает максимальным терапевтическим эффектом и приводит к полному восстановлению клеточного иммунитета, причем некоторые показатели даже несколько превышают их значение у клинически здоровых коров.

## THE EFFECT OF THE COMBINED USE OF TULATROMYCIN AND THYMALIN IN GENITAL MYCOPLASMOSIS IN COWS ON CELLULAR IMMUNITY INDICATORS

Vasiliev R.M., Ph.D., Associate Professor, (ORCID 0000-0002-0693-3050)

Saint-Petersburg State University of Veterinary Medicine

\*rmvpcrvet@yandex.ru

## ABSTRACT

Modern technologies of industrial animal husbandry imply the most effective use of the reproductive potential of females and obtaining healthy young from them. The limiting factor in achieving this goal are diseases characterized by smoothed symptoms, which complicates their timely diagnosis and therapy, one of which is genital mycoplasmosis of cattle. The presence of a long latent period and unclear symptoms allows this disease to remain unnoticed and spread in the herd. During the latent period, morphofunctional changes develop in the body of females, leading to partial or complete loss of reproductive ability. Tetracycline, fluoroquinolone and macrolide antibiotics have been used with varying degrees of effectiveness for the treatment of cows with genital mycoplasmosis, however, antibiotic therapy alone does not restore all functions disrupted during the disease, and in particular does not eliminate immunodeficiency. In this regard, the purpose of our study was to study the inclusion of the immunomodulator thymalin in the treatment regimen of cows with genital mycoplasmosis and its effect on the content of leukocytes, lymphocytes and their subpopulations in the blood. Three groups of animals were formed for the experiment: the first group - pregnant cows with genital mycoplasmosis for the treatment of which the antibiotic traksovet 100 (tulatromycin) was used at a dose of 2.5 mg per 1 kg of animal body weight, subcutaneously, once 40 days before the expected delivery; the second group - pregnant cows with genital mycoplasmosis for the treatment of which the antibiotic traksovet 100 was used at the same dose and the immunomodulator thymalin at a dose of 0.1 mg per 1 kg of animal body

weight, intramuscularly, twice with an interval of 72 hours; the third group – clinically healthy pregnant cows. In all groups of cows, the number of leukocytes, the percentage of lymphocytes, the absolute and relative content of T-, B- and 0-lymphocytes were determined. It has been established that the use of tulatromycin for the treatment of cows with genital mycoplasmosis gives a good therapeutic effect, but provides only partial restoration of cellular immunity. The combined use of tulatromycin and thymalin has the maximum therapeutic effect and leads to the complete restoration of cellular immunity, and some indicators even slightly exceed their value in clinically healthy cows.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Лощинин С.О. Роль отрицательного энергетического баланса у коров после отела в патогенезе воспаления матки / С.О. Лощинин, В.С. Авдеенко, Г.М. Фирсов, К.В. Племяшов, Г.С. Никитин, В.И. Михалев // Международный вестник ветеринарии. 2022. - № 1. - С. 185-197.
2. Nikitina A. Comparative assessment of the content of immunoglobulins in the blood serum of calves obtained from healthy cows and cows with genital mycoplasmosis / A. Nikitina, R. Vasiliev, S. Kovalev, V. Trushkin // FASEB Journal. 2022. - Т. 36. № S1. - С. R3467.
3. Busharova Ju. V., Humoral factors of protection of the vaginal mucosa in healthy cows and with mycoplasmosis / Ju.V. Busharova, R.M. Vasiliev, S.V. Vasilieva, V.A. Trushkin, A.A. Nikitina, [et al.] // Journal of Animal Science. 2021. Т. 99. № S3. С. 273.
4. Распространение микоплазмозов крупного рогатого скота на животноводческих фермах в Российской Федерации в период с 2015 по 2018 год. / М. А. Алхуссен, А. А. Нестеров, В. В. Кирпиченко [и др.] // Ветеринария сегодня. – 2020. №2 (33). С. 102-108.
5. Petit T. Prevalence of Chlamydiaceae and Mollicutes on the genital mucosa and serological findings in dairy cattle. / T. Petit, J. Spargser, J. Aurich, R. Rosengarten // Veterinary Microbiology. – 2008. Vol. 127, Issues 3–4. P. 325-333.
6. Trichard C.J. Mycoplasmas recovered from bovine genitalia, aborted fetuses and placentas in the Republic of South Africa. Onderstepoort. /C.J. Trichard, E.P. Jacobsz// J Vet Res. – 1985. Vol. 52, №2. P. 105-110.
7. Cooper A.C. In vitro activity of danofloxacin, tylosin and oxytetracycline against mycoplasmas of veterinary importance / A.C. Cooper, J.R. Fuller, M.K. Fuller, P. Whittlestone, D.R. Wise // Research in Veterinary Science. – 1993. – Vol. 54, Issue 3. – P. 329-334.
8. Красиков А.П. Микоплазмозы человека и животных их эпидемиологическое и эпизоотологическое значение / А.П. Красиков, Н.В. Рудаков. – Омск: ООО ИЦ «Омский научный вестник», 2015. – 717 с.
9. Лещинский И.И. Макролиды - препараты выбора для борьбы с микоплазмами животных / И.И. Лещинский // РВЖ СХЖ. - 2009. - №1. - С. 44-45.
10. Васильев Р.М. Динамика показателей неспецифической резистентности коров больных генитальным микоплазмозом на фоне терапии тулатромицином. /Р.М. Васильев// Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. - 2022. - №2. - С. 42-44.
11. Pilo P. A metabolic enzyme as a primary virulence factor of *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* small colony/ P. Pilo, E.M. Vilei, E. Peterhans [et. al.] // J. Bacteriol. – 2005. - Vol. 187. – P. 6824 – 6831.
12. Хавинсон В.Х. Мета-анализ иммуномодулирующей активности лекарственного пептидного препарата тималина /В.Х. Хавинсон, А.А. Корнеенков, И.Г. Попович // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. - №4. – С. 108-124.
13. Довнар Т.Е. Влияние тималина на иммунологическую реактивность больных неспецифическими заболеваниями легких / Т.Е. Довнар, Н.А. Михайлова, В.Х. Хавинсон // Терапевтический архив. – 1989. - Том 61. - №3. – С. 69-71.

**REFERENCES**

1. Loshchinin S.O. The role of negative energy balance in cows after calving in the pathogenesis of uterine inflammation / S.O. Loshchinin, V.S. Avdeenko, G.M. Firsov, K.V. Plemyashov, G.S. Nikitin, V.I. Mikhalev // International Bulletin of Veterinary Medicine. 2022. - No. 1. - pp. 185-197.
2. Nikitina A. Comparative assessment of the content of immunoglobulins in the blood serum of calves obtained from healthy cows and cows with genital mycoplasmosis / A. Nikitina, R. Vasiliev, S. Kovalev, V. Trushkin // FASEB Journal. 2022. - Vol. 36. No. S1. - p. R3467.
3. Busharova Ju. V., Humoral factors of protection of the vaginal mucosa in healthy cows and with mycoplasmosis / Ju.V. Busharova, R.M. Vasiliev, S.V. Vasilieva, V.A. Trushkin, A.A. Nikitina, [et al.] // Journal of Animal Science. 2021. T. 99. № S3. C. 273.
4. The spread of mycoplasmosis of cattle on livestock farms in the Russian Federation in the period from 2015 to 2018. / M. A. Alhusen, A. A. Nesterov, V. V. Kirpichenko [et al.] // Veterinary Medicine today. – 2020. No. 2 (33). pp. 102-108.
5. Petit T. Prevalence of Chlamydiaceae and Mollicutes on the genital mucosa and serological findings in dairy cattle. / T. Petit, J. Spengler, J. Aurich, R. Rosengarten // Veterinary Microbiology. – 2008. Vol. 127, Issues 3–4. P. 325-333.
6. Trichard C.J. Mycoplasmas recovered from bovine genitalia, aborted fetuses and placentas in the Republic of South Africa. Onderstepoort. /C.J. Trichard, E.P. Jacobs// J Vet Res. – 1985. Vol. 52, №2. P. 105-110.
7. Cooper A.C. In vitro activity of danofloxacin, tylosin and oxytetracycline against mycoplasmas of veterinary importance / A.C. Cooper, J.R. Fuller, M.K. Fuller, P. Whittlestone, D.R. Wise // Research in Veterinary Science. – 1993. – Vol. 54, Issue 3. – p. 329-334.
8. Krasikov A.P. Mycoplasmoses of humans and animals their epidemiological and epizootological significance / A.P. Krasikov, N.V. Rudakov. – Omsk: LLC IC "Omsk Scientific Bulletin", 2015. – 717 p.
9. Leshchinsky I.I. Macrolides - drugs of choice for combating mycoplasmosis of animals / I.I. Leshchinsky // RVZH SHZH. - 2009. - No. 1. - pp. 44-45.
10. Vasiliev R.M. Dynamics of indicators of nonspecific resistance of cows with genital mycoplasmosis on the background of therapy with tulatromycin. / R.M. Vasiliev// Regulatory and legal regulation in veterinary medicine. - 2022. - No.2. - pp. 42-44.
11. Pilo P. A metabolic enzyme as a primary virulence factor of Mycoplasma mycoides subsp. mycoides small colony/ P. Pilo, E.M. Vilei, E. Peterhans [et. al.] // J. Bacteriol. – 2005. - Vol. 187. – P. 6824 – 6831.
12. Havinson V.H. Meta-analysis of the immunomodulatory activity of the medicinal peptide drug timalin /V.H. Havinson, A.A. Korneenkov, I.G. Popovich // Modern problems of healthcare and medical statistics. – 2020. - No. 4. – pp. 108-124.
13. Dovnar T.E. The effect of thymalin on the immunological reactivity of patients with nonspecific lung diseases / T.E. Dovnar, N.A. Mikhailova, V.H. Havinson // Therapeutic Archive. – 1989. - Volume 61. - No. 3. – pp. 69-71.