

УДК 616-092

Лекарственные пептидные препараты в аспекте доказательной медицины

Хавинсон В.Х.^{1,2}, Попович И.Г.^{1,3}, Рыжак Г.А.¹, Сафарова Г.Л.⁴, Вершинина Е.А.^{2,4}

¹ Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии». 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук.

199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт проблем региональной экономики» Российской академии наук.

190013, Санкт-Петербург, ул. Серпуховская, д. 38

Статья посвящена обзору исследований эффективности и безопасности пептидных лекарственных препаратов с точки зрения доказательной медицины. В отношении лекарственных средств доказательная медицина опирается на анализ информации, полученной в процессе оценки преимуществ и рисков при проведении клинических испытаний, в частности, рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. На основании систематизированного подхода проводится мета-анализ, который представляет собой обобщение и статистический анализ результатов нескольких исследований. Обзор выполненных статистических исследований показал безусловную клиническую эффективность лекарственных пептидных препаратов.

Ключевые слова: доказательная медицина; рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования; мета-анализ; пептидные лекарственные препараты.

Для цитирования: Хавинсон В.Х., Попович И.Г., Рыжак Г.А., Сафарова Г.Л., Вершинина Е.А. Лекарственные пептидные препараты в аспекте доказательной медицины. *Патогенез*. 2021; 19(1): 19-29.

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.01.19-29

Для корреспонденции: Попович Ирина Григорьевна, e-mail: irina_popovich@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.01.2021

Medicinal peptide drugs in evidence-based medicine

Khavinson V.Kh.^{1,2}, Popovich I.G.^{1,3}, Ryzhak G.A.¹, Safarova G.L.⁴, Vershinina E.A.^{2,4}

¹ Research Center, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Dynamo Pr. 3, St. Petersburg 197110, Russian Federation

² I.P.Pavlov Institute of Physiology, Naberezhnaya Makarova 6, St. Petersburg 199034, Russian Federation

³ N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Leningradskaya Str. 68, Settlement Pesochnyy, St. Petersburg 197758, Russian Federation

⁴ Institute of Regional Economics Problems of the Russian Academy of Sciences, Serpukhovskaya Str. 38, St. Petersburg 190013, Russian Federation

The article reviews the efficacy and safety of medicinal peptide drugs from the perspective of evidence-based medicine. With regard to medicinal drugs, evidence-based medicine relies on the analysis of information obtained by assessing the benefits and risks of clinical trials and, in particular, randomized double-blind placebo-controlled trials. Based on a systematic review, a meta-analysis, which is a summary and statistical analysis of the results of multiple studies, was performed. This analysis of reported statistical studies proved the unconditional clinical efficacy of medicinal peptide drugs.

Key words: evidence-based medicine; randomized double-blind placebo-controlled trials; meta-analysis; peptide drugs.

For citation: Khavinson V.Kh., Popovich I.G., Ryzhak G.A., Safarova G.L., Vershinina E.A. [Medicinal peptide drugs in evidence-based medicine]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(1): 19-29. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.01.19-29

For correspondence: Popovich Irina Grigorievna, e-mail: irina_popovich@inbox.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 15.01.2021

Введение

Проблема доказательств эффективности и безопасности новых и существующих лекарственных препаратов является актуальной для фармакологии и медицины. Информативность и достоверность результатов, полученных в ходе клинических исследований, оценивают в доказательной медицине на основании результатов применения различных математических методов. При этом важную роль играет правильно спланированный дизайн эксперимента. Наиболее точным способом выявления причинно-следственных связей между лечением и исходом заболевания являются рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые испытания [1]. Помимо этого одним из основных инструментов систематизации и обобщения результатов многих исследований является мета-анализ. Эта методология объединяет разнородные испытания, которые касаются одной проблемы, но выполнены независимыми исследователями. Мета-анализ проводится на основе статистического синтеза и предназначен для повышения достоверности оценок одноименных результатов [2]. Это относится и к относительно новому типу лекарственных пептидных препаратов, которые в настоящее время можно разделить на две основные группы. Первую группу составляют экстракты (комплексы пептидов), полученные при различной степени обработки органов и тканей животных. Вторую группу составляют пептиды, созданные методом химического синтеза из аминокислот. Необходимо отметить, что, как правило, синтезированные (короткие) пептиды представляют собой точные копии фрагментов различных белковых гормонов, или выделенных пептидов из природного сырья. Эти короткие пептиды имеют свойства, которыми обладают пептидные экстракты [3, 4]. Отмечено, что пептидные препараты являются патогенетически обоснованными для коррекции различных патологических состояний, так как оказывают терапевтическое действие путем регуляции функциональной активности соответствующих клеточных популяций и тканей.

Целью данной работы является обзор опубликованных результатов проведения двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с использованием лекарственных пептидных препаратов, а также выполнения мета-анализа.

1. Лекарственные препараты на основе пептидных комплексов (экстрактов)

1.1. Кортексин

Особое внимание следует уделить комплексному пептидному препарату кортексину, созданному на основе экстракта из мозга крупного рогатого скота или свиней [3-5]. Кортексин содержит низкомолекулярные активные нейропептиды и обладает тканеспецифическим, регуляторным и восстанавливающим действием на кору головного мозга. Основным тканеспецифическим

свойством препарата является его нейропротекторное, нейромодулирующее и ноотропное действие. Церебропротекторный эффект кортексина связан со снижением цитотоксического отека мозга (острое и хроническое повреждение нейронов) и уменьшением токсических эффектов нейротропных веществ [6].

В проведенном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 272 пациентов с полушарным ишемическим инсультом оценивали эффективность и безопасность кортексина [7]. Первичной конечной точкой исследования явилось количество больных с хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций, определяемым с использованием модифицированной шкалы Рэнкина (оценка независимости и инвалидизации пациентов в медицинской реабилитации), индекса Бартел (шкала оценки уровня повседневной активности и жизнедеятельности пациента) и индекса мобильности Ривермид (клиническая оценка мобильности пациента). На протяжении всего исследования оценивалась безопасность препарата по уровню летальности и количеству нежелательных явлений. 136 пациентов получали кортексин в дозе 20 мг в сутки внутримышечно двумя курсами в течение 10 суток (каждый с перерывом между курсами в 10 суток). В другой группе – 72 пациента получали инъекции кортексина в течение первого курса и плацебо во время второго, а в третьей группе 64 пациента – плацебо на протяжении двух курсов. Отмечено, что различия в степени функционального восстановления нарушенных неврологических функций отмечались уже через 10 дней от начала введения кортексина. Так, в сравниваемых группах наблюдались статистически значимые различия по степени функционального восстановления по модифицированной шкале Рэнкина: в 1-й группе по сравнению с 3-й ($p = 0,004$); 2-я группа в сравнении с 3-й группой ($p = 0,049$). После проведения второго курса терапии кортексином (3-й визит), выявлены значимые различия по модифицированной шкале Рэнкина между 1-й и 3-й группами ($p = 0,010$), по индексу повседневной активности Бартел между 1-й и 3-й группами ($p = 0,012$), а также между 1-й и 2-й группами ($p = 0,016$). Результаты, полученные при анализе данных по индексу Ривермид, также статистически значимо различались между 1-й и 3-й группами ($p = 0,009$) и между 1-й и 2-й группами ($p = 0,024$).

В целом, результаты клинического исследования свидетельствовали о безопасности повторного курса кортексина, а также о статистически значимом улучшении степени функционального восстановления пациентов через 2 месяца (1-я группа) по сравнению с группой плацебо (3-я группа) и больными, получавшими кортексин только на протяжении одного курса (2-я группа). Это исследование однозначно показало высокую клиническую эффективность кортексина при патологии мозга.

В мультицентровом проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании под на-

блюдением находилось 62 пациента, которые перенесли полушарный ишемический инсульт атеротромботического или кардиоэмболического характера [8]. 32 пациента (основная группа) получали кортексин в дозе 20 мг в сутки внутримышечно в течение 10 суток, начиная с первых 6 часов с момента появления симптомов инсульта. В другой группе 30 пациентов (контрольная группа) находились на базисной терапии и получали плацебо в течение 10 суток. Оценку состояния проводили до начала лечения и на 3-и, 7-е, 11-е и 28-е сутки. Для объективизации тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита и оценки динамики клинических показателей использовалась балльная шкала инсульта, степень функционального состояния определяли по модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартел. У пациентов, получавших кортексин в течение первых 6 часов, был выявлен статистически значимый более высокий балл по индексу Бартел, чем в группе плацебо (81,8 и 68,3, соответственно, $p < 0,05$). Оценивая зависимость функционального восстановления от глубины ишемического повреждения по шкале Рэнкина, лучшее восстановление у больных, получавших кортексин, отмечалось при подкорковой локализации ишемического очага. Максимальные различия между группой пациентов, получавших кортексин и группой плацебо наблюдалось к 11-м суткам лечения (3,5 и 1,7 соответственно, $p < 0,05$).

Проведенное исследование показало, что применение кортексина в остром периоде ишемического инсульта приводило к снижению смертности, способствовало регрессу очаговой неврологической симптоматики. Это исследование позволило сделать важное заключение, что эффект кортексина зависит от времени начала терапии — чем раньше начато лечение, тем сильнее выражен результат. Таким образом, наиболее эффективным является применение кортексина в первые часы после инсульта [8].

На основании ряда исследований было установлено, что кортексин имеет принципиальные отличия от других ноотропных препаратов, что связано с его уникальным составом и механизмом действия при патологических процессах, происходящих в нервной ткани головного мозга [9]. Препарат повышает эффективность энергетического метаболизма нейронов, улучшает внутриклеточный синтез белка, регулирует процессы метаболизма нейромедиаторов и перекисного окисления в коре головного мозга, зрительном нерве и нейронах сетчатки, стабилизирует мозговой кровоток, препятствует образованию избыточного количества свободных радикалов [5]. Кортексин способен снижать энергетические затраты мозга, что позволяет применять его повторными курсами [10].

Таким образом, клиническое изучение пептидного комплекса кортексина с точки зрения доказательной медицины свидетельствовало о его высокой эффективности при лечении патологии головного мозга. Не отмечено также никаких побочных реакций, что указыва-

ет на перспективность применения кортексина в качестве современного нейротропного препарата.

1.2. Эпиталамин

Уникальный лекарственный препарат эпиталамин (комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из эпифизов мозга крупного рогатого скота) в многочисленных экспериментальных исследованиях показал выраженную геропротекторную и антиканцерогенную активность [11, 12]. Однако важным является доказательность клинической эффективности эпиталамина, в частности, у людей старших возрастных групп в длительных клинических наблюдениях [13, 14]. Проведен мета-анализ по клиническим исследованиям эпиталамина [15]. В качестве оценки степени эффективности препарата был выбран показатель отношения шансов (ОШ), как один из основных способов оценить выживаемость в конкретной статистической группе. Такие же результаты были получены другими авторами при определении показателя ОШ, когда сравнивали группы пациентов различных возрастных групп в зависимости от длительности приема эпиталамина [16]. В группе пациентов 60-69 лет при длительности наблюдения 6 лет и введении препарата в течение 3 лет вероятность остаться живым в 3 (1,2-7,5) раза превосходила этот же показатель в контрольной группе. В группе пациентов 60-74 лет после 12-летнего наблюдения и использования эпиталамина в течение 2 лет показатель ОШ в 2,8 (1,1-6,9) раза превышал таковой в контрольной группе (в скобках указаны 95%-ные доверительные границы для ОШ). Суммарно по группам показатель ОШ показал, что шанс выжить у пациентов, которые получали эпиталамин, оказалось выше в 2,9 (1,7-5,0) [15, 16].

В другом исследовании продолжительностью 15 лет показано, что при высоком уровне значимости различия частот выживаемости $\chi^2_{(1, N=79)} = 5,64$ ($p = 0,018$, где 1 — число степеней свободы, N — суммарное число наблюдений в двух группах) шанс выжить у пациентов, получавших эпиталамин, в 3 (1,20-7,52) раза выше, чем в контрольной группе [15]. Дополнительно при изучении уровня выживаемости в группах пациентов применяли метод Каплан-Мейера, позволяющий оценить кумулятивные функции выживания. В результате в трех тестах сравнения функции дожития между группами: логранговый критерий, критерий Бреслоу и критерий Tarone-Ware были получены значимые различия ($p < 0,02$). Применение этого метода позволило оценить различия в группах с небольшим числом пациентов и выявило однозначные статистически значимые различия между пациентами основной (введение эпиталамина) и контрольной групп [17].

Таким образом, представленный статистический анализ подтвердил факт, что эпиталамин является эффективным препаратом для улучшения качества жизни пациентов пожилого возраста и снижения их смертности.

Лекарственный препарат ретиналамин представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой 10 кДа, выделенных из сетчатки глаза крупного рогатого скота. Препарат оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, глиальных клеток при дистрофических изменениях, ускоряет восстановление световой чувствительности сетчатки, нормализует проницаемость сосудов, уменьшает проявления местной воспалительной реакции, стимулирует репаративные процессы при заболеваниях и травмах сетчатки глаза [4, 18].

Проведён мета-анализ рандомизированных клинических исследований эффективности терапии «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) при использовании ретиналамина [19]. Всего анализ включал 11 публикаций по оценке остроты зрения по стандартному отечественному алгоритму, что позволило провести наиболее адекватную сравнительную оценку эффективности терапии. Также во всех исследованиях проводили оценку состояния полей зрения, в большинстве — с помощью статической периметрии, а в некоторых публикациях применяли кинетический алгоритм. Большая часть авторов, описывая динамику остроты зрения, приводило средние величины со стандартным отклонением, что позволило провести классический мета-анализ эффективности препарата в различные сроки. Так, спустя 10 дней терапии при введении ретиналамина на 2-й (ранней) и 3-й (промежуточной) стадиях ВМД были получены сопоставимые результаты (по данным трёх исследований) с некоторым преимуществом 3-й стадии (доверительный интервал — ДИ 95%). Анализ динамики остроты зрения спустя 1 месяц после терапии (по результатам девяти исследований) также подтверждает преимущество лечения пациентов с промежуточной стадией ВМД при одинаковых методах введения (ДИ 95%). Мета-анализ, проведенный по результатам семи исследований показал, что после одного курса терапии ретиналамина у пациентов отмечали наличие положительной динамики остроты зрения, (ДИ 95%). Таким образом, установлено статистически значимое увеличение остроты зрения у пациентов (в 3-й стадии макулярной дегенерации) при различных способах введения ретиналамина по сравнению с контрольными показателями. Отмечено, что проведение повторного курса терапии способствовало увеличению и пролонгации положительного эффекта пептидного препарата при различных стадиях ВМД в сроки до 1 года [19]. Следует особенно указать на отсутствие аналогичных препаратов в мировой медицинской практике, что делает ретиналамин приоритетным при лечении патологии сетчатки [18].

Лекарственный препарат тималин представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из тимуса крупного рогатого скота. Тималин восстанавливает нарушенный иммунитет, регулирует количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз, стимулирует процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения, а также улучшает течение процессов клеточного метаболизма [3, 4, 20]. Экспериментальные исследования свидетельствовали о способности препарата значительно увеличивать продолжительность жизни и снижать частоту возникновения опухолей у животных. Введение тималина приводило к нормализации функции иммунной системы и повышению качества жизни у людей старших возрастных групп. Препарат применяется в настоящее время при различных иммунодефицитных состояниях и заболеваниях, сопровождающихся нарушением функций иммунной системы [3].

Мета-анализ, проведенный на основании клинических исследований, выявил значимый иммуномодулирующий эффект тималина [21]. В доказательной медицине для вычисления размера эффекта используют разные показатели и методики, выбор которых зависит, прежде всего, от дизайна исследования и используемых математических методов. Препарат в результате его применения может оказать любое возможное влияние (исход) на состояние здоровья пациента. В том случае, когда исходы оценивают по разным показателям, тогда используют стандартизованную разницу средних (Standard Mean Difference, SMD), которая отражает величину эффекта в сравниваемых группах. В проведенном исследовании выявлено, что размер эффекта при применении тималина (препарат для увеличения Т-лимфоцитов) при иммунодефицитных состояниях может быть классифицирован как «большой» (ярко выраженный) результат (SMD > 0,8) по сравнению с контрольной группой [22].

Важным является способность тималина увеличивать количество лимфоцитов, Т-лимфоцитов при применении его в комплексной терапии у пациентов с COVID-19 [23, 24].

Таким образом, имеющиеся данные позволяют считать, что пептидный иммуномодулятор тималин может быть рекомендован для включения в комплексную терапию заболеваний, сопровождающихся вторичными иммунодефицитами и гиперкоагуляцией, в том числе и для лечения пациентов с COVID-19 [24, 25].

1.5. Церебролизин

Лекарственный препарат церебролизин представляет собой комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи. Активная фракция церебролизина состоит из пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, которые способны проникать через гематоэнцефали-

ческий барьер и регулировать функциональную активность нейронов головного мозга. Препарат обладает органоспецифическим действием на клетки головного мозга в условиях гипоксии и ишемии, улучшает внутриклеточный синтез белка в головном мозге при старении [26].

Эффективность церебролизина при остром ишемическом инсульте оценивали в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [27, 28], где отмечали тенденцию к более быстрому улучшению самочувствия пациентов или более быстрое восстановление пациентов после инсульта по сравнению с контрольной группой. В проведенном многоцентровом рандомизированном контролируемом клинико-экономическом исследовании терапии острого периода ишемического инсульта при использовании церебролизина в целом наблюдалось улучшение качества жизни пациентов [29]. Так, за 12 месяцев наблюдения отмечено статистически значимое влияние церебролизина на увеличение независимости пациентов в повседневной жизни (индекс Бартел составил 92,59) по сравнению с контролем (74,95). Установлено, что показатели электроэнцефалограммы отображали естественную динамику электрической активности головного мозга после возникновения очага ишемии в ткани головного мозга. Не было отмечено возникновения отрицательных результатов лабораторных параметров, свидетельствующих о негативном влиянии церебролизина на функционирование организма и обменные процессы. Таким образом, применение церебролизина в остром периоде ишемического инсульта является безопасным и хорошо переносится.

В 2016 г приведены результаты проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования CARS (Церебролизин и восстановление после инсульта), целью которого явилось изучение эффективности и безопасности церебролизина в период реабилитационных мероприятий [30]. Исследование CARS показало, что применение церебролизина приводило к восстановлению двигательной функции у пациентов, перенесших инсульт. Проведенный комплексный анализ свидетельствовал о том, что препарат имел определенное преимущество (по сравнению с плацебо) по результатам восстановления (по критерию гериатрической шкалы депрессии). Эти результаты являются доказательством возможности применения церебролизина для восстановления больных, перенесших ишемический инсульт.

Важным явилось исследование терапевтического воздействия церебролизина на пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением болезни Альцгеймера [31]. Проведен анализ 6 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Эти данные были обработаны стандартными методами мета-анализа. Установлено, что введение церебролизина на протяжении 4 недель приводило к статистически значимому улучшению состояния пациентов по сравнению с группой плацебо — ДИ 95% находился в пределах от 0,7463

до 1,6135 ($p < 0,05$). Результаты свидетельствовали о том, что церебролизин способен существенно улучшать показатели общеклинического состояния больных с болезнью Альцгеймера. Однако, для окончательного вывода о влиянии церебролизина на когнитивные функции при неврологических заболеваниях, а также в период реабилитации после инсульта больных необходимы дополнительные исследования [31].

1.6. Актовегин

Актовегин представляет собой депротенинизированный гемодериват крови телят. Препарат стимулирует обмен веществ в тканях, улучшает трофику и стимулирует процессы регенерации. По механизму действия актовегин является антигипоксантом: улучшает кислородно-транспортную функцию крови, поддерживает энергетический баланс клеток, корректирует функции дыхательной цепи и метаболических нарушений клеток тканей и органов. Препарат рекомендован при когнитивных нарушениях, в том числе при постинсультных, периферических сосудистых нарушениях, диабетической полинейропатии [32].

Эффективность препарата актовегин была продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ARTEMIDA [33]. После 6 месяцев терапии когнитивных расстройств у пациентов с ишемическим инсультом препарат показал преимущество перед плацебо. Была использована когнитивная подшкала ADAS-cog, которая позволяет оценить память и ориентацию, выраженную в баллах. Так, у пациентов, получавших актовегин показатель когнитивной подшкалы составил 6,8 баллов, тогда как в группе плацебо 4,6 (ДИ 95%; $p = 0,005$). Стойкий терапевтический эффект в основной группе сохранялся еще на протяжении полугода уже после отмены терапии актовегина.

Исследования последних лет позволяют сделать заключение, что актовегин, как препарат с плейотропным, нейропротективным и метаболическим свойствами, может быть рекомендован для лечения когнитивных нарушений после инсульта. Однако необходимо дальнейшее изучение его терапевтических возможностей [34].

1.7. Солкосерил

Солкосерил относится к препаратам группы нейропротекторов и активаторов метаболизма. В его состав входят низкомолекулярные клеточные вещества и элементы сыворотки крови телят с молекулярной массой до 5кДа. Среди широкого спектра компонентов выделяют олигопептиды и аминокислоты. По механизму действия солкосерил увеличивает утилизацию кислорода тканями в условиях гипоксии, усиливает транспорт глюкозы в клетку, повышает синтез внутриклеточного АТФ, увеличивает долю аэробного гликолиза. Такой механизм действия увеличивает функциональный потенциал ткани в условиях ишемии, что приводит к меньшему повреждению ткани мозга. Препарат используют

в неврологии в лечении когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией мозга, при геморрагическом инсульте, черепно-мозговых травмах, диабетической невропатии и других неврологических осложнениях сахарного диабета [35-37].

В проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффекта солкосерила у пациентов при ишемическом инсульте наблюдалось улучшение состояния у большинства больных по сравнению с контролем [38]. В других клинических (двойные слепые плацебо-контролируемые) исследованиях, также проведенных в Японии, была подтверждена статистически значимая эффективность применения солкосерила у больных с церебральной патологией [39, 40].

Таким образом, исходя из принципа доказательной медицины применение солкосерила может быть целесообразным в терапии сосудистой мозговой недостаточности.

1.8. Румалон

Гликозаминогликановый пептидный комплекс (ГПК) – препарат румалон – представляет собой средство животного происхождения: экстракт хрящей и костного мозга крупного рогатого скота, содержащий хондроитин-4-сульфат (64,5%), хондроитин-6-сульфат (16,5%), хондроитин (9,5%), дерматан-сульфат (3,4%), гиалуроновую кислоту (2,1%) и кератан-сульфат (4,0%). ГПК обладает способностью стимулировать регенерацию хрящевой ткани. Препарат нормализует обмен веществ в хрящевой гиалиновой ткани: усиливает биосинтез сульфатированных мукополисахаридов и коллагена, стимулирует регенерацию суставного хряща, уменьшает активность ферментов и тормозит катаболические процессы в хрящевой ткани.

Для изучения эффективности ГПК в лечении остеоартрита было проведено рандомизированное простое слепое плацебо-контролируемое исследование [41]. После 2-летнего лечения ГПК у пациентов наблюдалось значительное снижение болей в суставах и их подвижности по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Аналогичные результаты наблюдались у пациентов при остеоартрозе тазобедренного и коленного суставов. В исследовании Каратеева А.Е. и соавт. [42] применение ГПК у пациентов с остеоартрозом сопровождалось существенным уменьшением частоты боли, которое оценивали в баллах по индексу WOMAC (метод, основанный на оценке самим пациентом функционального состояния суставов). Исходно у пациентов выраженность боли по индексу WOMAC в среднем составляла 227,7 баллов, после 8 недель наблюдения (к моменту окончания курса инъекций ГПК) этот показатель составил 159,7 баллов, а через 12 недель наблюдения – 140,8. Таким образом выраженность и динамика боли была статистически значимо снижена на всех сроках наблюдения по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$). Авторы считают, что ГПК оказывает системное позитивное влияние на структуры соедини-

тельной ткани, опосредованное противовоспалительным действием, снижением катаболических процессов и усилением синтеза мукополисахаридов и протеогликанов. Эти результаты указывают на эффективность препарата румалон в длительной терапии пациентов с остеоартритом [41, 42].

Таким образом, приведенные результаты клинических исследований лекарственных пептидных препаратов, полученных по различной технологии выделения экстрактов из органов и тканей, являются статистически достоверными, что указывает на целесообразность их применения в клинической практике.

2. Синтетические пептидные препараты

2.1. Тимоген

Следующим этапом было создание лекарственных препаратов на основе выделенных из экстрактов коротких пептидов. Первым активным иммуномодулятором, выделенным из тималина был дипептид, который в последствии был синтезирован и получил название тимоген [3].

Тимоген – дипептид Glu-Trp (EW) с молекулярной массой 333 Да. Препарат ускоряет процессы дифференцировки различных субпопуляций лимфоцитов, модулирует количество Т-хелперов и Т-супрессоров, а также их соотношение у больных с различными иммунодефицитными состояниями. Тимоген индуцирует экспрессию генов с последующей пролиферацией и дифференцировкой соответствующих популяций лимфоцитов. Дипептид повышает доступность генов для транскрипции путем преобразования гетерохроматина в эухроматин. Отмечено, что тимоген влияет на экспрессию генов, регулирующих синтез белков, относящихся к защитным системам клетки и организма: аденилаткиназа 2 (кодирующий ген *Ak2*), гемсвязывающий белок (кодирующий ген *Hbp*), α -глобин, белок COP1 (кодирующий ген *Cop1*), гомолог 2 гена Энигма (кодирующий ген *Enh2-pending*), белок теплового шока 84 (кодирующий ген *Hsp84*), белок, ассоциированный с малым стрессорным белком PASS1 (кодирующий ген *Pass1*), белки тканесовместимости класса II и III [3, 43]. Экспериментальные исследования показали геропротекторную и антиканцерогенную активность тимогена [44]. В клинических исследованиях выявлена эффективность дипептида при лечении различных заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся иммунологическими нарушениями. У людей пожилого возраста с вторичными иммунодефицитными состояниями введение тимогена в большинстве случаев способствовало восстановлению до нормы иммунологических показателей, улучшению обмена веществ и свертывания крови по сравнению с контрольной группой [45]. Введение Тимогена (интраназально) для профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний у пациентов разного возраста, в том числе у лиц пожилого

возраста, способствовало снижению заболеваемости в 3-4 раза [45, 46].

В проведенном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность тимогена при подготовке пациентов пожилого возраста к операции по поводу солидных опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства. Установлено, что иммуномодулирующая терапия тимогеном сопровождалась статистически значимым снижением частоты послеоперационных осложнений, а также сокращением длительности послеоперационного периода по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Лабораторные исследования показали, что тимоген восстанавливал соотношение и функциональную активность иммунокомпетентных клеток у больных пожилого возраста с онкологической патологией [47]. Так, введение тимогена приводило к статистически значимому восстановлению показателей клеточного иммунитета, в частности, суммарное количество лимфоцитов у пациентов основной группы составило $2,18 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$ по сравнению с $1,50 \pm 0,15 \times 10^9/\text{л}$ в контрольной группе ($p < 0,01$). Авторы делают вывод, что тимоген способен восстанавливать соотношение и функциональную активность иммунокомпетентных клеток у пожилых больных с онкологической патологией [47].

Таким образом, большой опыт клинического применения тимогена статистически значимо свидетельствует о том, что этот дипептид является классическим тимомиметиком и может быть рекомендован для широкого спектра заболеваний, связанных с нарушением иммунитета.

2.2. Семакс

Семакс по химической структуре представляет собой гептапептид (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) – синтетический аналог фрагмента адренокортикотропного гормона, полностью лишенный гормональной активности. Препарат обладает нейропротективной, ноотропной, антиоксидантной и антигипоксической активностью. Нейропротекторное действие семакса связано с его способностью повышать устойчивость мозговой ткани к повреждающим воздействиям. Ноотропная активность препарата выражается в положительном влиянии на когнитивные функции. Семакс способен активировать синтез супероксиддисмутазы и снижать образование свободных радикалов, приводя к торможению перекисного окисления липидов. Следует отметить способность пептидного препарата повышать эффективность метаболизма нервных клеток в условиях гипоксии, ишемии или оксидантного стресса [48].

Проведенный анализ эффективности препарата семакс свидетельствовал о значительном снижении тяжести ишемического инсульта на 1-14-е сутки по сравнению с группой плацебо. При этом существенный эффект семакса был выявлен в группах пациентов с инсультами различной тяжести. При введении семакса исход реабилитации по данным шкалы Рэнкина после ин-

сульта на 21-е сутки был также лучше, чем в контрольной группе пациентов ($p < 0,0001$) [49].

Таким образом, статистический анализ показал, что регуляторный нейропептид семакс в остром периоде инсульта приводит к уменьшению неврологического дефицита и может быть рекомендован в качестве нейропротектора.

2.3. Даларгин

Регуляторный пептид даларгин (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg) является синтетическим аналогом опиоидного пептида лей-энкефалина. Аминокислотная последовательность даларгина составлена таким образом, чтобы препарат в терапевтических концентрациях не проникал через гематоэнцефалический барьер и не взаимодействовал с рецепторами головного мозга, что устраняет формирование наркотической зависимости. Препарат даларгин, обладающий активностью в отношении функций желудка и поджелудочной железы, способен стимулировать процессы регенерации кожи, подкожной клетчатки, нервной и костной ткани, печени [50, 51]. Экспериментальные исследования показали наличие лимфостимулирующей активности у синтетического пептида 171 (аналога лей-энкефалина и даларгина) в комплексном лечении острой кишечной непроходимости у крыс [52]. Эти результаты свидетельствуют о способности синтетических аналогов опиоидных пептидов ускорять восстановление структуры и функции кишечника после операционного вмешательства.

Клинические рандомизированные исследования подтвердили эффективность даларгина в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Анализ результатов исследования показал статистически значимое преимущество даларгина по сравнению с плацебо. К концу лечения препаратом язвы зарубцевались у 80% пациентов по сравнению с 30% в группе плацебо [53].

В дальнейшем на основании результатов двойного слепого плацебо-контролируемого исследования было установлено, что применение даларгина в фазе напряжения стресса улучшает конечный результат интенсивной терапии детей [54]. При инфекции и при экстренной хирургической патологии (операционном стрессе) у новорожденных даларгин уменьшал реакцию коры надпочечников на стресс и снижал уровень белкового катаболизма. Оценивая динамику кортизола плазмы при сепсисе новорожденных, выявлено, что введение даларгина существенно снижало этот показатель по сравнению с контролем ($p < 0,05$). С начального показателя $329,8 \text{ нмоль/л}$ до $151,7 \text{ нмоль/л}$ при воздействии даларгина, по сравнению с группой плацебо – от начального $341,8 \text{ нмоль/л}$ до $224,9 \text{ нмоль/л}$ через 48 часов от начала введения.

Авторы делают вывод, что даларгин может рассматриваться как универсальный стресс-протектор и как компонент терапии критических состояний у детей.

Таким образом, результаты статистического анализа многолетних клинических исследований свидетельству-

ют о том, что пептидный биорегулятор обладает высокой эффективностью в лечении ряда заболеваний. Кроме того, способность даларгина стимулировать заживление тканевых дефектов имеет универсальный характер и проявляется в различных клеточных популяциях.

Заключение

Пептиды являются универсальными молекулами, которые регулируют большинство биохимических процессов в организме. Их преимущество перед другими лекарственными препаратами заключается в том, что они безопасны при длительном применении, не имеют практически никаких побочных эффектов и быстро выводятся из организма. Клинические исследования пептидных препаратов, проведенные по принципам доказательной медицины, позволяют судить о достоверности полученных результатов. Именно такой подход, который называется в зарубежной литературе evidence based medicine (медицина, основанная на доказанном), в настоящее время является стандартным в клинической медицине.

Следует отметить, что пептидные препараты имеют тканеспецифическую направленность и физиологически регулируют экспрессию генов и синтез белков при патологических процессах и старении. Механизм действия пептидов заключается в их проникновении в клетку, ядро и взаимодействии с комплементарными сайтами ДНК. В многочисленных экспериментах, в которых изучалось влияние пептидов на экспрессию генов растений, насекомых, грызунов, человека, а также на дифференцировку клеток птиц и земноводных, на эндокринную систему приматов и функции различных органов и систем человека, выявлен сходный эффект увеличения ресурса жизнедеятельности организмов. Учитывая вышеизложенное, следует сделать вывод о большой перспективе дальнейшего изучения и создания новых лекарственных препаратов на основе коротких пептидов, прицельно регулирующих группы генов и синтез белков, что является фундаментом развития фармакогеномики, как основы терапии в будущем.

Таким образом, проведенный обзор клинических исследований (в основном двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых или метаанализа) позволяет считать, что использование лекарственных пептидных препаратов является статистически значимым и патогенетически обоснованным.

Список литературы

- Atallah A.N. Evidence-based medicine. *Sao Paulo Med. J.* 2018; 136(2): 99-100. DOI: 10.1590/1516-3180.2018.136260318
- Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol. Rev.* 1987; 9: 1-30. DOI: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036298
- Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина.* 2020; 98(3): 165-177. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>
- Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. *Пептидные геронпротекторы — эпигенетические регуляторы физиологических функций организма.* СПб.: РГПУ им. А.И. Герцена, 2014. 271 с.
- Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Павленко В.П., Ганапольский В.П. Сравнительное изучение поведенческих эффектов кортексина и церебролизина при их введении в желудочки мозга и внутрибрюшинно. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2007; 70(3): 13-19.
- Рыжак Г.А., Малинин В.В., Платонова Т.Н. *Кортексин и регуляция функций головного мозга.* СПб.: Фолиант; 2003. 158 с.
- Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Дадашева М.Н., Чефранова Ж.Ю., Титова Л.П., Локштанова Т.М., Зеленкина Н.Ю., Алифирова В.М., Пугаченко Н.В., Антухова О.М., Коваленко А.В., Доронин Б.М., Гордиенко Н.Ю., Шеховцова К.В., Салимов К.А., Шамалов Н.А. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2012; 1(37): 238-244.
- Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А., Шеховская К.В., Кербинов О.Б., Буренчев Д.В. и др. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2008; 108(S22): 32-38.
- Гуляева Н.В. Молекулярные механизмы действия препаратов, содержащих пептиды мозга: кортексин. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2018; 118(10): 93-96. DOI: 10.17116/jnevro20181810193
- Евзельман М.А., Александрова Н.А. Когнитивные нарушения у больных с ишемическим инсультом и их коррекция. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2013; 113(10): 36-39.
- Хавинсон В.Х., Попович И.Г. Роль пептидов эпифиза в процессах старения. *Патогенез.* 2017; 15(3): 12-19.
- Khavinson V., Popovich I. Short peptides regulate gene expression, protein synthesis and enhance life span. In: Vaiserman A.M. *Anti-aging drugs: from basic research to clinical practice.* RSC Drug Discovery Series. 2017; 57(20): 496-513.
- Korkushko O.V., Khavinson V.Kh., Shatilo V.B., Antonyuk-Shcheglova I.A. Peptide Geroprotector from the Pineal Gland Inhibits Rapid Aging of Elderly People: Results of 15-Year Follow-Up. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011; 151(3): 366-369. DOI: 10.1007/s10517-011-1332-x
- Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. *Neuroendocrin. Lett.* 2003; 24(3/4): 233-240.
- Григорьев С.Г., Корнеев А.А., Попович И.Г. Выбор метода математико-статистического доказательства эффективности пептидного препарата эпифиза. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2019; 4: 115-126. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10083
- Вершинина Е.А., Сафарова Г.Л. О применении методов математической статистики в клинических и экспериментальных исследованиях. *Успехи геронтологии.* 2019; 32(6): 1052-1082.
- Вершинина Е.А., Сафарова Г.Л., Попович И.Г., Хавинсон В.Х. Статистическая значимость результатов клинического исследования препарата эпифиза (эпиталамина). *Врач.* 2020; 31 (9): 48-51. DOI: 10.29296/25877305-2020-09-08
- Trofimova S. *Molecular mechanisms of retina pathology and ways of its correction.* Springer Nature Switzerland AG, 2020. 90 p. DOI: 10.1007/978-3-030-50160-0
- Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Метаанализ клинических исследований эффективности ретинопротекторной терапии «сухой» формы ВМД с применением препарата Ретиналамин® по динамике остроты зрения. *Клиническая офтальмология.* 2017; 4: 219-226. DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-4-219-226
- Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. *Цитомедины.* СПб.: Наука, 1998. 310 с.
- Хавинсон В.Х., Корнеев А.А., Попович И.Г., Дудков А.В., Кузник Б.И. Мета-анализ иммуномодулирующей активности лекарственного пептидного препарата тималина. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2020; 4: 108-124. DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00100
- Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988. 579 p.
- Лукиянов С.А., Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Шаповалов К.Г., Смоляков Ю.Н., Терешков П.П., Шаповалов Ю.К., Коннов В.С., Маген Э. Альтернатива антицитотоксической терапии: использование Тималина для коррекции отклонений иммунного

- статуса при COVID-19 (клинический случай). *Врач*. 2020; 31(8): 74-82. DOI: 10.29296/25877305-2020-08-12
24. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Trofimova S.V., Volchkov V.A., Rukavishnikova S.A., Titova O.N., Akhmedov T.A., Trofimov A.V., Potemkin V.V., Magen E. Results and prospects of using activator of hematopoietic stem cell differentiation in complex therapy for patients with COVID-19. *Stem Cell Rev. Rep.* 2021; 17: 285-290. DOI: 10.1007/s12015-020-10087-6
 25. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И. Осложнения у больных COVID-19. Предполагаемые механизмы коррекции. *Клиническая медицина*. 2020; 98(4): 256-265. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-4-256-265
 26. Plosker G.L., Gauthier S. Cerebrolysin: a review of its use in dementia. *Drugs Aging*. 2009; 26(11): 893-915. DOI: 10.2165/11203320-000000000-00000
 27. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Губский Л.В., Шамалов Н.А., Тихонова И.В., Смычков А.С. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности Церебролизина для лечения острого ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2004; 104(S11): 51-55.
 28. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Кербинов О.Б. Результаты многоцентрового исследования безопасности и эффективности церебролизина у больных с острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2006; 106(S16): 41-45.
 29. Чуканова Е.И., Гусев Е.И., Белоусов Д.Ю., Репьев А.П., Белоусов Ю.Б. Результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого клинико-экономического исследования терапии острого периода ишемического инсульта Церебролизином. *Качественная клиническая практика*. 2011; 3: 14-37.
 30. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoernberg V., Bajenaru O., Popescu C.D., Vester J.C., Rahlfs V.W., Doppler E., Meier D., Moessler H., Guekht A. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS). A Randomized, PlaceboControlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*. 2016; 47(1): 151-159. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009416
 31. Wei Z.-H., He Q.-B., Wang H., Su B.-H., Chen H.-Z. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease. *J. Neural Transm. (Vienna)*. 2007; 114(5): 629-634. DOI: 10.1007/s00702-007-0630-y
 32. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W., Lauer G., Nell G., Sitte H. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. *Wien Med. Wochenschr.* 2011; 161(3-4): 80-88. DOI: 10.1007/s10354-011-0865-y
 33. Guekht A., Skoog I., Edmundson S., Zakharov V., Korczyn A.D. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke*. 2017; 48(5): 1262-1270. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014321
 34. Firan F.C., Romila A., Onose G. Current Synthesis and Systematic Review of Main Effects of Calf Blood Deproteinized Medicine (Actovegin®) in Ischemic Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(9): 3181. DOI: 10.3390/ijms21093181
 35. Лихачев С.А., Войтов В.В., Вашилин В.В., Курс Л.А. Опыт применения солкосерила в терапии больных цереброваскулярной патологией. *Медицинская панорама*. 2008; 7: 67-69.
 36. Марусалов В.Е., Мирошниченко А.Г., Николаев С.А. Солкосерил в лечении тяжелой черепно-мозговой травмы. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2000; 159: 81-84.
 37. Руденко А.Ю. Солкосерил – новый препарат для патогенетического лечения пациентов с пароксизмальными формами цереброваскулярной патологии. *Лікарська Справа [Врачебное дело]*. 2003; 7: 110-113.
 38. Araki G. Experience of use of solcoseryl infusion in the treatment of cerebrovascular accident acute phase cases. *Kiso to Rinsho*. 1974; 8(13): 4208-4214.
 39. Ito K. A double-blind study of the clinical effects of solcoseryl infusion on cerebral arteriosclerosis. *Kiso to Rinsho*. 1974; 8(13): 4265-4287.
 40. Mihara H. A double-blind evaluation of pharmaceutical effect of solcoseryl on cerebrovascular accidents. *Kihon to Rinsho*. 1978; 12: 311-343.
 41. Gramajo R.J., Cutroneo E.J., Fernandez D.E., Gibson J.L., Carceres Maldonado J.C., Romero F.L., Houssay R.H. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex ("Rumalon") in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Curr. Med. Res. Opin.* 1989; 11(6): 366-373. DOI: 10.1185/03007998909110137
 42. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Лиля А.М., Макаров С.А., Чичасова Н.В., Зюнова Е.В., Шмидт Е.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Стребкова Е.А., Азаровская В.В. Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона при Исходно Малом Успехе в Лечении остеоАртрита): дополненные данные. *Consilium medicum*. 2018; 20(9): 51-57. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.51-57
 43. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. *Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation*. Basel (Switzerland): Karger AG, 2005. 104 p.
 44. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morosov V.G. Carcinogenesis and aging: Effect of low molecular weight factors of thymus, pineal gland and anterior hypothalamus on immunity, tumor incidence and life span of C3H/Sn mice. *Mech. Aging Dev.* 1982; 19(3): 245-258. DOI: 10.1016/0047-6374(82)90057-4
 45. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. *Пептидные тимомиметики*. СПб.: Наука, 2000. 157 с.
 46. Фургал С.М., Дегтярев С.В., Серый С.В., Хавинсон В.Х., Клинико-эпидемиологическая характеристика тимогена при острых респираторных инфекциях в воинском коллективе. *Военно-медицинский журнал*. 1993; 2: 31-32.
 47. 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; 24(2): 278-284.
 48. Казаков А.Ю., Чугунов А.В., Умарова Х.Я. Применение нейропептидных метаболических препаратов у больных с расстройствами мозгового кровообращения. *Доктор.Ру*. 2013; 5(83): 12-17.
 49. Шмонин А.А., Вербицкая Е.В., Соловьева Л.Н., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В. Метаанализ: эффективность семакса в остром периоде ишемического инсульта. *Вестник восстановительной медицины*. 2018; 2(84): 81-88.
 50. Виноградов В.А. Опиоидный гексапептид – даларгин в патогенетической терапии заболеваний органов пищеварения. *Советская медицина*. 1988; 10: 53-59.
 51. Булгаков С.А. Гексапептид даларгин в гастроэнтерологии: 30-летний опыт использования препарата. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 3: 103-112.
 52. Коваленко А.А., Хугаева В.К. Экспериментальное обоснование применения синтетического пептида в комплексном хирургическом лечении острой кишечной непроходимости. *Патогенез*. 2018; 16(4): 138-140. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.138-140
 53. Булгаков С.А., Прописнова Е.П., Павлов С.А. Применение двойного слепого контроля для оценки эффективности даларгина в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В кн.: *Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике*. Москва, 1986: 17-19.
 54. Шмаков А.Н., Данченко С.В., Касымов В.А. Даларгин в интенсивной терапии детей в критических состояниях. *Детская медицина Северо-запада*. 2012; 3(1): 41-44.

References

1. Atallah A.N. Evidence-based medicine. *Sao Paulo Med. J.* 2018; 136(2): 99-100. DOI: 10.1590/1516-3180.2018.136260318
2. Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol. Rev.* 1987; 9: 1-30. DOI: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036298
3. Khavinson V.Kh. [Peptide medicines: past, present, future]. *Klinicheskaya meditsina [Clinical Medicine]*. 2020; 98(3): 165-177. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177 (in Russian)
4. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. [Peptide geroprotectors – epigenetic regulators of the physiological functions of the organism]. SPb.: Gertsen A.I. RGPU, 2014. 271 p. (in Russian)
5. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Pavlenko V.P., Ganapilsky V.P. [Comparative study of the behavioral effects of cortixin and cerebrolysin when they are administered into the brain ventricles and intraperitoneally]. *Экспериментальная и клиническая фармакология [Experimental and Clinical Pharmacology]*. 2007; 70(3): 13-19. (in Russian)
6. Ryzhak G.A., Malinin V.V., Platonova T.N. [Cortixin and the regulation of brain functions]. SPb.: Foliant, 2003. 158 p. (in Russian)
7. Stakhovskaya L.V., Meshkova K.S., Dadasheva M.N., Chefranova J.Yu., Titova L.P., Lokshanova T.M., Zelenkina N.Yu., Alifova V.M.,

- Pugachenko N.V., Antukhova O.M., Kovalenko A.V., Doronin B.M., Gordienko N.Yu., Shekhovcova K.V., Salimov K.A., Shamalov N.A. [Results of multicenter randomized prospective double-blind placebo-controlled study of the safety and efficacy of cortexin in acute and subacute periods of hemispheric ischemic stroke]. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]*. 2012; 1(37): 238-244. (in Russian)
8. Skoromets A.A., Stakhovskaya L.V., Belkin A.A., Shehovtsova K.V., Kerbikov O.B., Burenchev D.V. et al. [New possibilities of neuroprotection in the treatment of ischemic stroke]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova [S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2008; 108(S22): 32-38. (in Russian)
 9. Gulyaeva N.V. [Molecular mechanisms of brain-containing drugs: cortexin]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova [S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2018; 118(10): 93-96. DOI: 10.17116/jnevro20181810193 (in Russian)
 10. Evzelman M.A., Aleksandrova N.A. [Cognitive impairment in patients with ischemic stroke and their correction]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova [S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2013; 113(10): 36-39. (in Russian)
 11. Khavinson V.Kh., Popovich I.G. [Pineal peptides and their role in ageing]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2017; 15(3): 12-19. (in Russian)
 12. Khavinson V., Popovich I. Short peptides regulate gene expression, protein synthesis and enhance life span. In: Vaiserman A.M. *Anti-aging drugs: from basic research to clinical practice*. RSC Drug Discovery Series. 2017; 57(20): 496-513.
 13. Korkushko O.V., Khavinson V.Kh., Shatilo V.B., Antonyuk-Shcheglova I.A. Peptide Geroprotector from the Pineal Gland Inhibits Rapid Aging of Elderly People: Results of 15-Year Follow-Up. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011; 151(3): 366-369. DOI: 10.1007/s10517-011-1332-x
 14. Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. *Neuroendocrin. Lett.* 2003; 24(3/4): 233-240.
 15. Grigoriev S.G., Korneyenkov A.A., Popovich I.G. [Choice of the method of mathematical and statistical proof of the efficacy of the pineal peptide preparation]. *Sovremennyye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoy statistiki [Current Problems of Health Care and Medical Statistics]*. 2019; 4: 115-126. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10083 (in Russian)
 16. Vershinina E.A., Safarova G.L. [On the use of mathematical statistics methods in clinical and experimental studies]. *Uspekhi gerontologii [Advances in Gerontology]*. 2019; 32(6): 1052-1082. (in Russian)
 17. Vershinina E.A., Safarova G.L., Popovich I.G., Khavinson V.Kh. [The statistical significance of the clinical research results on the pineal gland preparation (epithalamin)]. *Vrach [The Doctor]*. 2020; 31(9): 48-51. DOI: 10.29296/25877305-2020-09-08 (in Russian)
 18. Trofimova S. *Molecular mechanisms of retina pathology and ways of its correction*. Springer Nature Switzerland AG, 2020. 90 p. DOI: 10.1007/978-3-030-50160-0
 19. Erichev V.P., Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. [Meta-analysis of clinical studies of the effectiveness of retinoprotective therapy for "dry" AMD with the use of Retinalamin® in terms of the dynamics of visual acuity]. *Klinicheskaya oftalmologiya [Russian Journal of Clinical Ophthalmology]*. 2017; 4: 219-226. DOI: 10.21689/2311-7729-2017-4-219-226 (in Russian)
 20. Kuznik B.I., Morozhov V.G., Khavinson V.Kh. *Cytomedins*. SPb.: Nauka, 1998. 310 p. (in Russian)
 21. Khavinson V.Kh., Korneyenkov A.A., Popovich I.G., Dudkov A.V., Kuznik B.I. [Meta-analysis of immunomodulating activity of the peptide medication thymalin]. *Sovremennyye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoy statistiki [Current Problems of Health Care and Medical Statistics]*. 2020; 4: 108-124. DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00100 (in Russian)
 22. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988. 579 p.
 23. Lukyanov S.A., Kuznik B.I., Khavinson V.Kh., Shapovalov K.G., Smolyakov Yu.N., Tereshkov P.P., Shapovalov Yu.K., Konnov V.S., Magen E. [Alternative to anti-cytokine therapy: the use of thymaline to correct immune status deviations in COVID-19 (case report)]. *Vrach [The Doctor]*. 2020; 8: 74-82. DOI: 10.29296/25877305-2020-08-12 (in Russian)
 24. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Trofimova S.V., Volchokov V.A., Rukavishnikova S.A., Titova O.N., Akhmedov T.A., Trofimov A.V., Potemkin V.V., Magen E. Results and prospects of using activator of hematopoietic stem cell differentiation in complex therapy for patients with COVID-19. *Stem Cell Rev. Rep.* 2021; 17: 285-290. DOI: 10.1007/s12015-020-10087-6
 25. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I. [Complications in COVID-19 patients. Suggested mechanisms of correction]. *Klinicheskaya meditsina [Clinical Medicine]*. 2020; 98(4): 256-265. DOI: 0023-2149-2020-98-4-256-265. (in Russian)
 26. Plosker G.L., Gauthier S. Cerebrolysin: a review of its use in dementia. *Drugs Aging*. 2009; 26(11): 893-915. DOI: 10.2165/11203320-000000000-00000
 27. Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V., Gubskii L.V., Shamalov N.A., Tikhonova I.V., Smychkov A.S. [A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova [S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2004; 104(S11): 51-55. (in Russian)
 28. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A., Kerbikov O.B. [Results of a multicenter study of the safety and efficacy of cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova [S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2006; 16: 41-45. (in Russian)
 29. Chukanova E.I., Gusev E.I., Belousov D.Yu., Repiev A.P., Belousov Yu.B. [Results of a multicenter randomized controlled clinical and economic study of Cerebrolysin in the treatment of the acute period of ischemic stroke]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika [Good Clinical Practice]*. 2011; 3: 14-37 (in Russian)
 30. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoernberg V., Bajenaru O., Popescu C.D., Vester J.C., Rahlfs V.W., Doppler E., Meier D., Moessler H., Guekht A. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARs). A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*. 2016; 47(1): 151-159. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009416
 31. Wei Z.-H., He Q.-B., Wang H., Su B.-H., Chen H.-Z. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease. *J. Neural Transm. (Vienna)*. 2007; 114(5): 629-634. DOI: 10.1007/s00702-007-0630-y
 32. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W., Lauer G., Nell G., Sitte H. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. *Wien Med. Wochenschr.* 2011; 161(3-4): 80-88. DOI: 10.1007/s10354-011-0865-y
 33. Guekht A., Skoog I., Edmundson S., Zakharov V., Korczyn A.D. AR-TEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke*. 2017; 48(5): 1262-1270. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014321
 34. Firan F.C., Romila A., Onose G. Current Synthesis and Systematic Review of Main Effects of Calf Blood Deproteinized Medicine (Actovegin®) in Ischemic Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(9): 3181. DOI: 10.3390/ijms21093181
 35. Likhachev S.A., Voitov V.V., Vaschilin V.V., Course L.A. [Experience of using solcoseryl in the treatment of patients with cerebrovascular pathology]. *Meditsinskaya panorama [Medical Panorama]*. 2008; 7: 67-69. (in Russian)
 36. Marusalov V.E., Miroshnichenko A.G., Nikolaev S.A. [Solcoseryl in the treatment of severe traumatic brain injury]. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekov [Grekov's Bulletin of Surgery]*. 2000; 159: 81-84. (in Russian)
 37. Rudenko A.Yu. [Solcoseryl – a new drug for pathogenetic treatment of patients with paroxysmal forms of cerebrovascular pathology]. *Likars'ka sprava [Medical Case]*. 2003; 7: 110-113. (in Russian)
 38. Araki G. Experience of use of solcoseryl infusion in the treatment of cerebrovascular accident acute phase cases. *Kiso to Rinsho*. 1974; 8(13): 4208-4214.
 39. Ito K.A double-blind study of the clinical effects of solcoseryl infusion on cerebral arteriosclerosis. *Kiso to Rinsho*. 1974; 8(13): 4265-4287.
 40. Mihara H.A double-blind evaluation of pharmaceutical effect of solcoseryl on cerebrovascular accidents. *Kihon to Rinsho*. 1978; 12: 311-343.
 41. Gramajo R.J., Cutroneo E.J., Fernandez D.E., Gibson J.L., Carceres Maldonado J.C., Romero F.L., Houssay R.H. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Curr. Med. Res. Opin.* 1989; 11(6): 366-373. DOI: 10.1185/03007998909110137
 42. Karateev A.E., Alekseeva L.I., Lila A.M., Makarov S.A., Chichasova N.V., Zonova E.V., Shmidt E.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Sharapova E.P., Anik S.G., Strebkova E.A., Azarovskaya V.V. [Therapeutic potential of an injectable form of a glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of osteoarthritis of the knee joint according to the results of the PRIMULA study (Application of Rumalon with

- Initially Low Success in the Treatment of OsteoArthritis): updated data]. *Consilium medicum*. 2018; 20(9): 51-57. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.51-57 (in Russian)
43. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. *Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation*. Basel (Switzerland): Karger A.G., 2005. 104 p.
44. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morosov V.G. Carcinogenesis and aging: Effect of low molecular weight factors of thymus, pineal gland and anterior hypothalamus on immunity, tumor incidence and life span of C3H/Sn mice. *Mech. Aging Dev.* 1982; 19(3): 245-258. DOI: 10.1016/0047-6374(82)90057-4
45. Morozov V.G., Khavinson V.Kh., Malinin V.V. *Peptide thymomimetics* SPb.: Nauka, 157 p. (in Russian)
46. Furgal S.M., Degtyarev S.V., Seryy S.V., Khavinson V.Kh. [Clinical and epidemiological characteristics of thymogen in acute respiratory infections in a military collective]. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal [The Military Medical Journal]*. 1993; 2: 31-32. (in Russian)
47. Smirnov V.S., Petlenko S.V., Yeltsin S.S. [Application thymogen for preoperative preparation of elderly patients with tumor processes in abdominal cavity]. *Uspekhi gerontologii [Advances in Gerontology]*. 2011; 24(2): 278-284. (in Russian)
48. Kazakov A.Yu., Chugunov A.V., Umarova Kh.Ya. [The use of neuropeptide metabolic drugs in patients with cerebral circulation disorders]. *Doktor.Ru [Doctor.Ru]*. 2013; 5(83): 12-17. (in Russian)
49. Shmonin A.A., Verbitskaya E.V., Solovieva L.N., Maltseva M.N., Melnikova E.V. [Meta-analysis: the effectiveness of Semax in the acute period of ischemic stroke]. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny [Bulletin of Rehabilitation Medicine]*. 2018; 2: 81-88. (in Russian)
50. Vinogradov V.A. [Opioid hexapeptide - dalargin in pathogenetic therapy of diseases of the digestive system]. *Sovetskaya meditsina [Soviet Medicine]*. 1988; 10: 59-53. (in Russian)
51. Bulgakov S.A. [Hexapeptide dalargin in gastroenterology: 30 years of experience with the drug]. *Rossiyskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]*. 2016; 3: 103-112. (in Russian)
52. Kovalenko A.A., Khugaeva V.K. [Experimental substantiation of the use of synthetic peptide in the complex surgical treatment of acute intestinal obstruction]. *Pathogenesis*. 2018; 16(4): 138-140. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.138-140 (in Russian)
53. Bulgakov S.A., Propisnova Ye.P., Pavlov S.A. [Double blind control method in estimation of dalargin efficacy in duodenal peptic ulcer treatment]. In: *Neuropeptides in experimental clinical practice*. Moscow, 1986: 17-19. (in Russian)
54. Shmakov A.N., Danchenko S.V., Kasymov V.A. [Dalargin in the intensive care of critically ill children]. *Detskaya meditsina Severo-zapada [Children's Medicine of the North-West]*. 2012; 3(1): 41-44. (in Russian)

Сведения об авторах:

Хавинсон Владимир Хацкелевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»; главный научный сотрудник, руководитель научной группы пептидной регуляции старения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук; <https://orcid.org/0000-0001-7547-7725>

Попович Ирина Григорьевна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией фармакологии пептидов Научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»; ведущий научный сотрудник лаборатории канцерогенеза и старения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-9937-025X>

Рыжак Галина Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе и новым технологиям Научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»; <https://orcid.org/0000-0003-2536-1438>

Сафарова Гаянэ Леоновна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией анализа и моделирования социально-демографических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт проблем региональной экономики» Российской академии наук; <https://orcid.org/0000-0003-0289-7977>

Вершинина Елена Андреевна — старший научный сотрудник лаборатории информационных технологий и математического моделирования Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук; старший научный сотрудник лаборатории анализа и моделирования социально-демографических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт проблем региональной экономики» Российской академии наук; <https://orcid.org/0000-0002-8873-4409>