

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Международный фонд развития биомедицинских  
технологий им. В.П. Филатова

Первый Московский государственный  
медицинский университет  
им. И.М. Сеченова

# «ПОЛИПЕПТИДНАЯ ТЕРАПИЯ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ РОССИИ»

Материалы II Международного междисциплинарного  
форума

7 декабря 2021 г.

Под редакцией  
Д.С.Бордина

Москва  
2021

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ  
II МЕЖДУНАРОДНОГО МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО  
ФОРУМА  
«ПОЛИПЕПТИДНАЯ ТЕРАПИЯ: НОВЫЕ  
ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ РОССИИ»

Под общей редакцией Д.С. Бордина

Москва 2021

УДК 616-085:547.964.4

ББК 53/57

С23

## **Редактор**

**Бордин Дмитрий Станиславович**

д.м.н., Главный внештатный гастроэнтеролог, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчевыводящих путей и патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практических центр им. А.С. Логинова»

**С 23** Сборник материалов II Международного междисциплинарного форума «Полипептидная терапия: новые возможности для России» /под общ. редакцией Д.С. Бордина. – М.: Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова, 2021. – 77 с.

В настоящий сборник включены материалы, сообщения и тезисы, представленные на II Международный междисциплинарный форум «Полипептидная терапия: новые возможности для России» 07 декабря 2021 года о российском и международном опыте применения полипептидной терапии при некоторых нозологиях и в процессе комплексного восстановления в том числе для реабилитации пациентов, перенесших инфекцию, вызываемую коронавирусом SARS-CoV-2.

Издание предназначено для научных сотрудников научно-практических (исследовательских) организаций, специалистов медицинских организаций, студентов, ординаторов и аспирантов медицинских вузов.

Материалы публикуются в авторской редакции.

**ISBN 978-5-6047317-0-3**

© Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова, 2021

© Коллектив авторов, 2021



В. Пушкин

## СОДЕРЖАНИЕ

Приветственное слово президента Международного фонда развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова к участникам II международного междисциплинарного форума «полипептидная терапия: новые возможности для России» <i>Диброва Е.А.</i> . . . . .	5
Реабилитация когнитивных нарушений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в условиях современных клиник превентивной и эстетической медицины <i>Авдеева И.В., Эдель Н.В., Бутикова Е.С., Рябченко С.В., Лысых Е.А.</i>	7
Полипептидная терапия при эпилепсии <i>Асадова У.А.</i> . . . . .	9
SARS-COV-2 поражение легких и эндотоксин. опыт применения полипептидного препарата у тяжелых больных <i>Яцков И.А., Белоглазов В.А., Андреев В.М., Алексеева Е.С., Лавренчук Э.Н.</i> . . . . .	14
Возможности полипептидной терапии в профилактике синдрома возрастной стопы <i>Бутикова Е.С., Авдеева И.В., Эдель Н.В., Рябченко С.В.</i> . . . . .	17
Возможности комплексного полипептидного препарата Лаеннек в терапии пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии фиброза <i>Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Салиев К.Г., Хайменова Т.Ю., Бордин Д.С.</i> . . . . .	21
Полипептидная терапия: фармакологическая база исследований <i>Громова О.А.</i> . . . . .	23
Нейропротективные эффекты GR20011 на модели хронической ишемии головного мозга у крыс <i>Доротенко А.Р.</i> . . . . .	39
Биомиметическая терапия на основе секрета стромальных клеток для регенеративной медицины <i>Ефименко А.Ю., Басалова Н.А., Григорьева О.А., Сагарадзе Г.Д., Монакова А.О., Новоселецкая Е.С., Александровская Н.А., Наталья И.К.</i> . . . . .	41
Функции полипептидов и их применение	

---

<i>Йошиказу Йоней</i> . . . . .	43
Гексапептид лейтрагин: новый подход к лечению цитокинового шторма при COVID-19 <i>Каркищенко В.Н., Скворцова В.И., Гасанов М.Т., Фокин Ю.В., Нестеров М.С., Петрова Н.В., Алимкина О.В., Помыткин И.А.</i> . . . . .	46
Исследование активности полипептидных комплексов в отношении IN VITRO И IN VIVO модели цитокинового шторма <i>Макаренко И.Е., Калатанова А.В., Доротенко А.Р.</i> . . . . .	48
Улучшение аспектов субъективного качества сна здоровых добровольцев путем приема экстракта плаценты свиньи (рандомизированное перекрестное пилотное исследование) <i>Махико Нагасе.</i> . . . . .	49
Полипептидная терапия. Лимфотропный путь введения на фоне специализированной детокс - программы для пациентов, перенесших COVID-19. Опыт санатория «Виктория» Пушкинский филиал АО «ЦСТЭ» <i>Милов В.В.</i> . . . . .	53
Полипептид для ингибирования миграции и инвазии плоскоклеточного рака <i>Павлов В.Н.</i> . . . . .	55
Кожные проявления у пациентов при COVID-19 <i>Потекаев Н.Н.</i> . . . . .	58
Кардиопротективные свойства неопиатного аналога Лей-энкефалина <i>Сазонова Е.Н., Гусев И.А., Малофей Ю.Б., Лебедько О.А.</i> . . . . .	60
Современный взгляд 2021 года на применение гормональной и антивозрастной терапии после 50 лет <i>Салама Жерар</i> . . . . .	62
Опыт применения гидролизата плаценты человека Лаеннека у больных с циррозом печени <i>Чернышев А.Л., Максимов В.А.</i> . . . . .	74
Заключительное слово <i>Диброва Е.А.</i> . . . . .	77

**ПРИВЕТСТВЕННОЕ СЛОВО ПРЕЗИДЕНТА МЕЖДУНАРОДНОГО ФОНДА  
РАЗВИТИЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ИМ. В.П. ФИЛАТОВА К  
УЧАСТНИКАМ II МЕЖДУНАРОДНОГО МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО  
ФОРУМА «ПОЛИПЕПТИДНАЯ ТЕРАПИЯ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ  
РОССИИ»**

**Диброва Е.А.**

*Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова*

**Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!**

Год назад наш Форум прошел впервые. Это был вызов для нашего Фонда, наших партнеров. Впервые, по инновационной теме и онлайн. Но мы знали, что делаем правильное дело. Аудитория из 1053 специалистов из более чем 100 городов и населенных пунктов России, онлайн-участники из Европы, Юго-Восточной Азии, Японии, Армении, Казахстана – это свидетельство востребованности подобного формата. Медицинское, врачебное сообщество должно объединяться не только в экстремальных условиях пандемии, но и для поиска лучших решений и клинических практик.

Именно для широкого круга специалистов мы приглашаем к участию ведущих экспертов. Не только российских, но и зарубежных. И сегодня участниками нашего форума станут такие известнейшие ученые, как академик Александр Григорьевич Чучалин, Павлов Валентин Николаевич- ректор Башкирского государственного медицинского университета. Выступят ведущие ученые-организаторы ключевых направлений в российском здравоохранении, главные специалисты Минздрава России: Оксана Михайловна Драпкина, Галина Евгеньевна Иванова, Николай Николаевич Потекаев. Для нас важно

соединить научные достижения, эффективные медицинские технологии с клинической практикой, с вашей работой.

На этом форуме взят широкий и при этом предельно актуальный спектр тем. Мы обсудим будущее медицины в системе здравоохранения, узнаем о новейших достижениях в полипептидной терапии. И при этом раскроем практические решения на примерах дерматологии, терапии и гепатологии, реабилитации, а том числе и постковидной. И по целому ряду других предметных направлений. Мы стремимся дать нашей аудитории целостную картину и при этом максимально полезную в практической работе.

Сегодня на медицинскую науку, на исследователей с надеждой смотрит весь мир. На врачей, медицинских работников – миллионы пациентов и их близких. Уверена, что новые знания, подходы современной биомедицины помогут превратить эти надежды в работающие технологии общественного здоровья. Желаю Вам успехов и жду обратной связи по итогам нашего форума.

# РЕАБИЛИТАЦИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ, В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИК ПРЕВЕНТИВНОЙ И ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Авдеева И.В.<sup>1,2</sup>, Эдель Н.В.<sup>1</sup>, Бутикова Е.С.<sup>1</sup>, Рябченко С.В.<sup>1</sup>,

Лысых Е.А.<sup>2</sup>

1. ООО «МЦ Ривьера» г. Белгород
2. Клиника превентивной и эстетической медицины Эдельвейс, г. Белгород

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, новая коронавирусная инфекция, интервальная-гипокси-гипероксическая терапия, пептидный препарат.

**Введение.** Не вызывает сомнений актуальность проблемы когнитивных нарушений после перенесённой новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2 [Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н. и др. 2020]. Патогенетические аспекты развития когнитивных нарушений у лиц, перенесших COVID-19, являются результатом множества причин: прямое повреждение вирусом коры мозга и подкорковых структур, тяжёлая коагулопатия, ОРДС, ИВЛ, седация, побочные эффекты препаратов и пр. [DosSantos M.F., Devalle E., Aran V. et al., 2020]. При этом до сих пор ведётся поиск оптимальной схемы коррекции когнитивных нарушений у таких пациентов.

**Цель исследования** – оценка эффективности комбинированной терапии когнитивных нарушений у пациентов, перенесших COVID-19, с применением интервальной гипокси-гипероксической терапии (ИГГТ) с пептидным препаратом «Актовегин».

**Материалы и методы исследования.** Исследование носило характера проспективного. Включены пациенты (n=64, средний возраст 49±4,1

лет) с умеренными когнитивными нарушениями, разделенные на основную (n=32) и контрольную (n=32) группу. Критерий включения: подтвержденная COVID-19 в течение 12 месяцев, MMSE 24-27 баллов. Пациенты основной группы получали 15 сеансов ИГГТ (циклы гипоксии/гипероксии 15/40%) и препарат пептидной природы «Актовегин» («Такеда Австрия ГмбХ», Австрия) в дозе 0,4 г внутривенно однократно в день, курс терапии 15 дней, контрольной – только 15 сеансов ИГГТ. Контроль состояния проведен по MMSE. Статическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы STATISTICA 13.3, а также методов параметрического и непараметрического анализа.

**Результаты.** По прошествии курса результаты пациентов основной группы – MMSE  $28,2 \pm 0,2$ , контрольной –  $27,1 \pm 0,4$  балла, при  $p < 0,05$  (на старте терапии –  $27,4 \pm 0,3$  и  $26,8 \pm 0,1$  соответственно).

**Выводы.** Включение пептидных препаратов в схемы коррекции когнитивных нарушений у пациентов, перенесших COVID-19, с учетом полученных результатов в столь короткий срок наблюдения (15 дней), может быть стартом для создания эффективных схем терапии таких «постковидных» осложнений, как когнитивные нарушения и пр. в условиях современных клиник превентивной и эстетической медицины.

## ПОЛИПЕПТИДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

**Асадова У.А.**

*Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра Неврологии, Объединенная  
Городская Больница № 7, Баку, Азербайджан*

**Введение.** Полипептидная терапия – это парентеральное введение в организм медицинских препаратов на основе аналогов естественных регуляторных пептидов эмбриона человека и животных (быка, свиньи). Приоритетное использование методов полипептидной терапии в системе здравоохранения возможно приведёт к активизации схем лечения существующих ключевых нозологий, эффективности в терапии, восстановлении и реабилитации больных. Весьма важна роль полипептидной терапии в купировании и достижении ремиссии припадков при эпилепсии.

Эпилепсия - одно из наиболее распространенных неврологических расстройств, которым страдают около 70 миллионов человек во всем мире. В некоторых случаях эпилепсия имеет генетическую этиологию, в то время как в других случаях к развитию эпилепсии приводят провоцирующие события, такие как травма головы, воспаление, инсульт, опухоли или длительные фебрильные судороги в детстве. Основной характеристикой эпилепсии является возникновение повторяющихся неспровоцированных припадков. Эти припадки являются результатом чрезмерных электрических разрядов в группе нейронов. Противозэпилептические препараты подавляют судорожную активность и тем самым значительно улучшают качество жизни пациентов с эпилепсией. К сожалению, в настоящее время только две трети пациентов достигают хорошего контроля над приступами при фармакологическом лечении. Следовательно, для повышения

эффективности фармакотерапии эпилепсии необходимы новые лекарственные препараты.

Ученые обнаружили, что припадки возникают по причине нарушения тонкого баланса между торможением и возбуждением в мозгу. Такому дисбалансу способствуют два основных игрока на уровне нейротрансмиттеров: тормозящий передатчик ГАМК и возбуждающий передатчик глутамат. Нейропептиды являются мощными модуляторами этих классических нейромедиаторов. Они либо изменяют их высвобождение, либо регулируют их эффекты на уровне рецепторов, и, следовательно, могут влиять на баланс между торможением и возбуждением. В последние годы учеными были обнаружены многочисленные нейропептиды в плазме, спинномозговой жидкости и резецированных тканях пациентов с эпилепсией и на различных моделях судорог у животных. Следовательно, эти нейропептиды и их рецепторы являются привлекательными мишенями для разработки новых противоэпилептических препаратов.

**Таблица 1. Нейропептиды, влияющие на припадки при эпилепсии**

<i><b>НП с проконвульсивным эффектом</b></i>	<i><b>НП с противосудорожным эффектом</b></i>	<i><b>НП с про- и противоконвульсивным эффектом</b></i>
аргинин-вазопрессин	АКТГ	окситоцин
энкеафлин	ангиотензин	меланин-концентрирующий гормон
эндорфин	холецистокинин	несфатин-1
активатор аденилатциклазы гипофиза	кортистатин	вазоактивный кишечный пептид
тахикинины	динорфин	
	галанин	
	грелин	
	нейропептид Y	
	нейротензин	
	соматостатин	
	Тиреотропин-релизинг-гормон	

С этой целью, очень важно — предоставить информацию о новых возможностях в медицине не только научным работникам, исследователям, но и практикующим врачам, познакомив их с открытиями в области биомедицинских технологий. В настоящее время одним из немногочисленных доступных для использования в терапии нейропептидных препаратов является кортексин. Основное тканеспецифическое свойство препарата проявляется нейропротекторным, нейромодулирующим, ноотропным и противосудорожным воздействием. Церебропротекторное действие кортексина связано со снижением цитотоксического отека мозга при острых и хронических повреждениях нейронов и уменьшением возможных токсических эффектов нейротропных веществ.

**Цель.** Изучить роль полипептидной терапии в качестве кортексина при эпилепсии.

**Материал и методы.** Были обследованы 47 больных с различными формами эпилепсии на приеме у врача-невролога поликлинического отделения Объединенной Городской Больницы №7, диссертанта кафедры Неврологии Азербайджанского Медицинского Университета в течение 2020-2021 года. В исследование включались больные мужского и женского пола в возрастном диапазоне от 15 до 45 лет. Исследование проводилось в межприступном периоде во время лекарственной ремиссии более 6 месяцев. Для оценки психоэмоционального статуса использовали шкалу Ziqmond. В качестве средства, повышающего стрессоустойчивость, использовали кортексин в дозе 10 мг (37 больных), а как плацебо – раствор натрия хлорида 0,9% - 2 мл (10 больных). Кортексин вводился внутримышечно по схеме: ежедневно в течении 10 дней, затем через день (всего 5 ампул) и через 2 дня (всего 5 ампул). Статистические расчеты

качественных параметров проводились с помощью критерия Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Пирсона. Результаты представлены при уровне достоверной значимости  $p < 0.05$ .

**Результаты.** Психоэмоциональный статус, определяемый по шкале Ziqmond до лечения кортексином, у всех пациентов оценивался низко ( $6.91 \pm 0.13$ ;  $m=4$ ,  $M=11$ ), причем у больных женского пола статистически достоверно ниже ( $8,05 \pm 0.32$ ;  $m=6$ ,  $M=13$ ), чем у мужского ( $8.83 \pm 0.21$ ;  $m=5$ ,  $M=12$ ), ( $p=0.046$ ). У большинства пациентов превалировала субклиническая (8-10 баллов) (22(59,4%) случая) и клиническая форма (>10 баллов) депрессии и тревоги (11(29,7%) случаев). Допустимый уровень тревоги и депрессии (0-7 баллов) наблюдался у 4(10,8%) пациентов мужского пола. После применения кортексина на 25 день численность больных в группе с субклинически и клинически выраженным уровнем тревоги и депрессии снизилась. 18(48,6%) больных, имеющих 8-10 баллов уровня тревоги и депрессии и 9(24,3%) - >10 баллов, спокойно могли преодолевать чувство страха перед возможным судорожным припадком, унылое и тоскливое состояние, чаще связанное с постоянным приемом противоэпилептического препарата. В результате по шкале Ziqmond у 27(72,9%) больных эпилепсией на 25 день после применения кортексина психоэмоциональный уровень оценивался в допустимых единицах – 0-7 баллов ( $p= 0,021$ ). В течение исследуемого периода (1 год) у 39 больных (35 случаев из группы, принимавших кортексин и 4 случая из группы плацебо) припадки не повторялись. В группе больных с использованием плацебо, к данному дню только у 5(50%) ( $p= 0,034$ ) больных наблюдался допустимый уровень тревоги и депрессии. Это были больные со сравнительно менее частыми эпилептическими припадками.

Проведенное исследование доказало достаточно высокую (72,9%) эффективность кортексина в улучшении психического и эмоционального состояний больных эпилепсией.

**Заключение.** Таким образом, включение кортексина в межприступном периоде в схему терапии позволяет достичь тимолептического эффекта и удлинить ремиссию приступов эпилепсии.

### **Литература:**

1. Merab Kokaia et al. Disease Modification by Combinatorial Single Vector Gene Therapy: A Preclinical Translational Study in Epilepsy. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development* doi:10.1016/j.omtm.2019.09.004.
2. Al Diffalha, S., Sexton, K. C., Watson, P. H., and Grizzle, W. E. (2019). The importance of human tissue bioresources in advancing biomedical research. *Biopreserv. Biobank.* 17, 209–212. doi: 10.1089/bio.2019.0039
3. Bitsika, V., Dubeau, V., Simon-Areces, J., Mullen, W., Roucard, C., Makridakis, M., et al. (2016). High-throughput LC-MS/MS proteomic analysis of a mouse model of mesiotemporal lobe epilepsy predicts microglial activation underlying disease development. *J. Proteome Res.* 15, 1546–1562. doi: 10.1021/acs.jproteome.6b00003
4. В.М. Студеникин, Л.А. Пак, В.И. Шелковский, С.В. Балканская. Применение кортексина в детской неврологии: опыт и перспективы. Научный центр здоровья детей Российской академии медицинских наук, г. Москва. 2010.

## **SARS-COV-2 ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ И ЭНДОТОКСИН. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА У ТЯЖЕЛЫХ БОЛЬНЫХ**

**Яцков И.А.<sup>1</sup>, Белоглазов В.А.<sup>1</sup>, Андреев В.М.<sup>1</sup>, Алексеева Е.С.<sup>1</sup>,**

**Лавренчук Э.Н.<sup>2</sup>**

- 1. Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Республика Крым, г. Симферополь*
- 2. ГБУЗ Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Республика Крым, г. Симферополь*

Цель: изучить влияние дополнительного назначения полипептидного препарата гидролизата плаценты человека – «Лаеннек» на клинические показатели, уровень системного воспаления, а также липополисахарид-связывающие системы у пациентов с тяжёлым, резистентным к терапии течением SARS-CoV-2-поражением лёгких.

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 13 пациентов с положительным ПЦР на SARS-CoV-2 и тяжёлым течением заболевания (КТ 3-4) в возрастной группе 55-67 лет, госпитализированных в ОРИТ инфекционного отделения ГБУЗ РК "РКБ им. Н.А. Семашко". Все пациенты были на неинвазивной вентиляции лёгких (НИВЛ) в режиме СРАР, FiO<sub>2</sub> 0,75-0,85, РЕЕР 10-12 мм.вод.ст. и характеризовались недостаточным ответом на лечение антицитокиновыми препаратами (тоцилизумаб, олокизумаб) и системными кортикостероидами, а также признаками поражения гепатоцитов (повышение АЛТ и АСТ от 4 до 6 раз выше уровня нормы). У 3 пациентов, составивших 1-ю группу, к основному лечению был добавлен препарат «Лаеннек» в течение 5-10 суток (по 6 мл в 250 мл 0,9% раствора NaCl). 2-ю (контрольную) группу составили 10 пациентов, не получавших полипептидный препарат. У

пациентов проводился ежедневный мониторинг витальных функций, параметров НИВЛ, эффективности кислородотерапии, общелабораторных исследований, включающих уровни С-реактивного белка и ферритина, также было проведено исследование в динамике уровней липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) и пресепсина (sCD14-ST) в периферической крови до и после курса полипептидного препарата (в среднем через 7 дней). В качестве нормы использовали результаты исследования крови 15 здоровых доноров, соответствующих группе больных по возрастному и половому распределению.

Результаты. На фоне применения препарата «Лаеннек» позитивная клиническая и лабораторная динамика зарегистрирована у 2 пациентов, которые были выписаны на 10-14 день от начала лечения данным препаратом. 1 больной 1-ой группы и 9 больных контрольной группы скончались ( $p < 0,05$ ). Уровни изучаемых маркеров у всех больных на момент начала исследования составили: ЛСБ - 62,4 [33,6; 75,0] мкг/мл, sCD14-ST – 3310 [2780; 3534] пг/мл, ферритин - 564,00 [446; 1108] мкг/л, СРБ - 52,1 [34,9; 107,0] мг/л, что было достоверно выше, чем у группы здоровых доноров ( $p < 0,05$ ), без различий между 1-ой и 2-ой группами. У пациентов, с положительным ответом на препарат, через 7 дней терапии было зарегистрировано снижение показателей ЛСБ до 35,7 [25,3; 46,2] мкг/мл, sCD14-ST до 1859 [1586; 2133] пг/мл, ферритина до 284,00 [211,00; 358,00] и СРБ до 7,95 [4,3; 8,6] мг/л, по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ). У нонреспондера на «Лаеннек» (1 пациент 1-ой группы) положительной клинико-лабораторной динамики зарегистрировано не было.

Заключение: дополнительное назначение к терапии препарата «Лаеннек» может рассматриваться в качестве патогенетической

терапии тяжёлого SARS-CoV-2-поражения лёгких, что, вероятно, связано с протективным и регенераторным эффектом препарата «Лаеннек» на естественные эндотоксин-лимитирующие системы (плотные контакты эпителиальной выстилки тонкого кишечника, гепатоциты, эндотелиальные клетки) и требует дальнейшего изучения.

# ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛИПЕПТИДНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ СИНДРОМА ВОЗРАСТНОЙ СТОПЫ

**Бутикова Е.С., Авдеева И.В., Эдель Н.В., Рябченко С.В.**

*ООО МЦ «Ривьера», Клиника превентивной и эстетической медицины «Эдельвейс»,  
Белгород*

*Ключевые слова: возрастная стопа, гипомобильность, полипептидная терапия*

## **Введение.**

Развитие медицинской и социальной помощи во всем мире продвигается в направлении раннего выявления заболеваний и профилактики социально значимых осложнений, важнейшие из которых - синдром гипомобильности и зависимость от посторонней помощи лиц пожилого возраста.

При сосудистых заболеваниях могут наблюдаться структурно-функциональные изменения дистальной части нижних конечностей, что является риском развития нарушений передвижения в пожилом возрасте. Повышается риск травматизации и присоединения вторичной инфекции, появляется психологический дискомфорт, который на фоне когнитивных нарушений часто трансформируется в депрессивные расстройства и значительно снижает качество жизни пожилого человека. При отсутствии медикаментозного вмешательства и коррекции функциональных дефицитов, возникающих в процессе старения, формируются такие нарушения как уменьшение резервов ходьбы при перемежающейся хромоте, нарушения чувствительности стоп (гипестезии, парестезии, дизестезии).

Комплекс инволютивных патологических изменений стопы описан в литературе как «elderly foot syndrome» (синдром возрастной стопы или СВС). По данным отечественных авторов наиболее важные факторы

риска СВС, в частности, ее сосудистого компонента, атерогенная дислипидемия и повышение уровня высокочувствительного С-реактивного протеина; инволютивные и патологические изменения сосудов стоп; увеличение индекса полиморбидности.

Таким образом, поражения сосудов нижних конечностей являются значимой причиной, приводящей к формированию возраст-ассоциированных изменений стопы и, как следствие, нарушению передвижения с прогрессированием синдромом гипомобильности

Высокая эффективность в восстановлении функциональной активности сосудистой стенки и отсутствие побочного действия обуславливает перспективность применения полипептидного комплекса сосудов для лечения кардиоваскулярной патологии с препаратом пептидной природы «Актовегин» («Такеда Австрия ГмбХ», Австрия) в дозе 0,2 г внутривенно однократно в день, курс терапии составлял 15 дней (в разведении с 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида).

Актовегин является нейрометаболическим пептидным препаратом на основе депротенинизированного гемодеривата крови телят, обладающим антигипоксическим, антиоксидантным, ангиопротекторным, регенеративным и репаративным эффектами. Выпускается в виде раствора для инъекций для внутривенного и внутримышечного введения в ампулах по 2, 5 и 10 мл (40 мг/мл)

### **Цель исследования.**

Нами было проведено исследование, целью которого являлась оценка эффективности полипептидной терапии препаратом «Актовегин» у лиц, имеющих начальные проявления атеросклероза артерий нижних конечностей и критерии СВС.

**Материалы и методы:** исследование проведено на базе клиники превентивной медицины «Эдельвейс» ООО МЦ «Ривьера»

В исследовании принимали участие 65 пациентов пожилого и старческого возраста.

Исследование носило характер проспективного.

На первом этапе было проведено комплексное обследование пациентов старше 65 лет, которое помимо клинического осмотра включало УЗДС сосудов нижних конечностей и консультацию врачей специалистов по превентивной медицине, а также объективизацию состояния стоп с помощью оригинального опросника «СТОПА». Критерии включения: пациенты старше 65 лет, имеющие критерии атеросклероза нижних конечностей I-IIa стадии (по классификации Покровского-Фонтейна).

**Таблица 1. Доплерометрические показатели кровотока у пациентов до начала лечения**

Показатели кровотока	Группы пациентов		Средние значения
	Основная (n=35)	Контрольная (n=30)	
Пульсационный индекс (PI)	1,04±2,6	1,07±2,7	1,06±2,7
Vps, см/с, a.dorsalis pedis	22,7 ±0,2	19,4 ±0,2	18,7±0,2
Vps, см/с, a.tibialis posterior	23,4±0,2	20,6±0,2	18,2±0,2
Толщина КИМ, мм	1,3±0,2	1,1±0,1	1,3±0,2
Нарушение дифференцировки на слои	+	+	+

В контрольной группе из 30 человек была проведена комплексная терапия в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей от 2019 г.

В основной группе (35 чел.) наряду с комплексной терапией назначена полипептидная терапия препаратом «Актовегин» внутривенно капельно в дозе 0,04\мл 20 мл № 20.

Показатели кровотока	Группы пациентов		Средние значения
	Основная (n=35)	Контрольная (n=30)	
Пульсационный индекс (PI)	1,1±2,6	1,2±2,7	1,3±2,3
V <sub>ps</sub> , см/с, a.dorsalis pedis	34,3 ±0,2	20,4 ±0,2	26,7±0,2
V <sub>ps</sub> , см/с, a.tibialis posterior	35,5±0,2	22,6±0,2	29,05±0,2
Толщина КИМ, мм	1,3±0,2	1,1±0,1	1,3±0,2
Нарушение дифференцировки на слои	+	+	+

**Таблица 2. Доплерометрические показатели после курса лечения**

Выполнялся контрольный осмотра состояния стоп, УЗДС сосудов нижних конечностей, учитывались показатели крови.

### **Результаты**

По результатам исследования в основной группе наблюдалось повышение скоростных показателей кровотока по УЗДС сосудов, уменьшение парестезии нижних конечностей, что существенно улучшило функциональный статус стоп и качество жизни пожилого человека.

**Выводы:** применение полипептидных комплексов в составе комбинированной терапии приводит к повышению скоростных показателей крови при СВС и может быть использовано для профилактики синдрома падений у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих сосудистые нарушения.

# ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ПОЛИПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА ЛАЕННЕК В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ НА СТАДИИ ФИБРОЗА

Винницкая Е.В.<sup>1</sup>, Сандлер Ю.Г.<sup>1</sup>, Салиев К.Г.<sup>1</sup>, Хайменова Т.Ю.<sup>1</sup>,  
Бордин Д.С.<sup>1,2,3</sup>

1. *Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова*
2. *Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова*
3. *Тверской государственный медицинский университет*

**Ключевые слова:** НАЖБП, стеатогепатит (НАСГ), фиброз печени, комплексный полипептидный препарат

Возможности медикаментозной терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в настоящее время ограничены. Особую актуальность приобретает лечение больных, подверженных риску развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и прогрессирующего фиброза печени (ФП), которые определяют клинические исходы заболевания.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность применения комплексного полипептидного препарата (КПП) Лаеннек, содержащего низкомолекулярные регуляторные пептиды, аминокислоты, витамины, макро- и микроэлементы у пациентов с НАЖБП на стадии ФП.

Материалы и методы: Проведено одноцентровое пилотное плацебо контролируемое исследование. После подписания информированного согласия и проведенного скрининга, включены пациенты с НАЖБП на стадии ФП  $1 \leq F \leq 3$  по METAVIR (N=10, из них 2 мужчин и 8 женщин, Me возраста 55 лет). Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 5 чел. получали в течении 12 недель только терапию КПП (6 мл в/в капельно 2 р/нед); другие 5 чел. первоначально получали плацебо x 2 р/нед (12 нед.), с переводом в открытую фазу на терапию Лаеннек: 6 мл в/в кап.

x2 р/нед (12 нед.). Проводилась оценка динамики лабораторных и инструментальных данных (УЗИ ОБП), а также оценка ФП и стеатоза печени (СП) двумя неинвазивными методами (биомаркеры панели Фибромакс, стеато- и эластометрия печени), а также самочувствия (шкала самочувствия ВАШ) и качества жизни больных (опросник SF-36). Статистическая обработка материала проводилась с использованием методов параметрического и непараметрического анализа, с использованием программы STATISTICA 13.3.

**Результаты:** У пациентов в группе применения КПП по сравнению с исходными данными и с группой плацебо отмечается статистически значимое улучшение: 1. Маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ), показателей липидного профиля (холестерин), снижение ферритина; 2. Показателей плотности печени при эластометрии и биомаркеров фиброза по данным ФиброТеста панели ФиброМакс, а также степени стеатоза (показатели стеатометрии печени и маркеры СтеатоТеста); 3. Самочувствия и качества жизни по данным тестирования: SF 36 физическое, душевное благополучие и общее состояние Визуальной аналоговой шкалы. КПП хорошо переносился, побочных эффектов не отмечено.

**Выводы:** У пациентов с НАЖБП на фоне терапии КПП Лаеннек было получено снижение уровня ферментов печени, холестерина и ферритина, а также показателей ФП (по данным эластометрии и панели ФиброТест) и СП (по данным стеатометрии и СтеатоТеста). Требуются рандомизированные контролируемые исследования для того чтобы подтвердить эти выводы.

## ПОЛИПЕПТИДНАЯ ТЕРАПИЯ: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ БАЗА ИССЛЕДОВАНИЙ

**Громова О.А.**<sup>1,2</sup>

1. *Институт Фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управления» РАН*
2. *Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова*

Исследования фармакологических свойств пептидов проводятся российскими учеными более 50 лет. Родоначальниками этого направления были академики АН СССР Михаил Михайлович Шемякин (1908–1970) и Юрий Анатольевич Овчинников (1934–1988). В результате исследований в этом научном направлении были получены пептидный антибиотик валиномицин, иммуностимуляторы глюкозаминил-мурамил-дипептид (ликопид) и глутамил-цистеинил-глицин (глутоксим), ноотроп метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (семакс), препараты инсулина и др.

Помимо исследования фармакологических свойств отдельных пептидов, в отечественной науке развивалось и другое направление полипептидной терапии: многокомпонентные природные пептид-содержащие экстракты (гидролизаты). Основоположником данного направления был академик Владимир Петрович Филатов (1875-1956). В научной школе В.П. Филатова изучались эффекты гидролизатов плаценты человека (ГПЧ), экстракты пептидов из эпифиза, гипофиза, щитовидной железы, крови и других тканей. В рамках данного направления были разработаны ноотропные препараты кортексин, церебролизин, церебромедин, многочисленные «цитогены», «цитомедины» и др.

Основной проблемой получения эффективных и безопасных полипептидных препаратов из природного сырья является

стандартизация состава получаемых экстрактов (гидролизатов). Помимо белков и пептидов, эти природные экстракты содержат макро- и микроэлементы (см. ресурс [www.trace-elements.ru](http://www.trace-elements.ru)), витамины и витаминоподобные вещества, липиды и др. Поэтому, получение максимально полной информации о составе пептидных гидролизатов стало возможно только после появления современных технологий масс-спектрометрических, хроматографических и протеомных исследований. Адекватная обработка получаемых таким образом массивов данных стала возможной при использовании современных методов интеллектуального анализа больших данных (см. ресурсы [www.bigdata-mining.ru](http://www.bigdata-mining.ru), [www.pharmacoinformatics.ru](http://www.pharmacoinformatics.ru)), развиваемых в математической школе академика РАН Юрия Ивановича Журавлёва.

В настоящем докладе представлены результаты фундаментальных и клинических исследований препаратов на основе полипептидных гидролизатов которые, как оказалось, отличаются высокой степенью стандартизации по различным аспектам состава (микроэлементному, витаминному, пептидному). К этим препаратам относятся, в частности, гепатопротектор/иммуномодулятор лаеннек (ГПЧ).

Была разработана и апробирована концепция комплексного анализа состава полипептидных препаратов. Проведенные нами исследования состава пептидных гидролизатов показали:

1. Высокую степень стандартизации по профилю 68 микроэлементов таблицы Д.И. Менделеева, включая стабильное содержание биологически значимых элементов (например, цинка, магния) и следовые количества токсических элементов (свинца, висмута, таллия и др.)
2. Низкое, но стабильное содержание витаминов группы В, С и других. Витамины легко распадаются в жестких условиях гидролиза, поэтому

присутствие стабильных количеств витаминов является указанием на щадящий режим технологии производства гидролизатов (которая, в общем случае, является коммерческой тайной).

3. Стабильное содержание аминокислот, указывающее на стандартизацию гидролизатов по аминокислотному составу.

4. Устойчивое содержание общего количества белков/пептидов.

5. Воспроизводимые результаты *de novo* секвенирования лёгких пептидных фракций (до 2000 Да) в различных партиях гидролизатов.

Отметим, что задача определение точных количеств конкретных пептидов в образцах полипептидных препаратов не решена до сих пор.

Однако, нахождение одного и того же пептида в различных образцах препарата косвенно указывает на стандартизацию пептидного состава.

Мы разработали новый подход к *de novo* секвенированию, которое проводилось методами биоинформатики и топологического анализа хемографов (см. ресурс [www.chemoinformatics.ru](http://www.chemoinformatics.ru)), развиваемыми в научной школе академика РАН Ю.И. Журавлёва.

6. В каждом из исследованных образцов ГПЧ были обнаружены десятки тысяч олигопептидов, многие из которых воспроизводимо находились в различных образцах препаратов (в 90% образцов, в 70% образцов и т. д.). Системно-биологический и биофизический анализ функций каждого из этих пептидов (в т.ч. с использованием международной номенклатуры Gene Ontology) позволил описать воздействие пептидных гидролизатов на уровне всего протеома (в т.ч. кинома) человека. В результате систематизации сложного пептидного состава по биологическим ролям и таргетным белкам олигопептидов из гидролизатов были получены возможные фармакологические эффекты соответствующих полипептидных препаратов (например, противовоспалительный, ноотропный, противоопухолевый,

геропротекторный, иммуномодулирующий, противовирусный, антигиперферритинемический, антигемосидерозный).

7. Проведенные нами экспериментальные и клинические исследования подтвердили предполагаемые фармакологические эффекты полипептидных препаратов, которые, вообще говоря, не были очевидны. В частности, были предположены и подтверждены в эксперименте (1) противоопухолевые эффекты исследованных стандартизированных гидролизатов на модели перевиваемой карциномы Льюис у мышей, (2) эффекты ГПЧ на снижение перегрузки железом (гемосидероза) в тканях печени, почек, мозга и сердца у крыс, (3) эффекты ГПЧ на маркёры старения в культуре фибробластов человека и на удлинение продолжительности жизни *C.Elegans*, (4) противовирусные эффекты против SARS-CoV-2, косвенно подтвержденные в клиническом исследовании пациентов с гиперферритинемией и высоким риском цитокинового шторма.

Нами проведен анализ легкой пептидной фракции гидролизата плаценты стандартизированной до 5000 Да тремя методами: (1) высокоточной масс-спектрометрией на масс-спектрометре Q-Exactive (Thermo Scientific, Германия), (2) иммуноферментным анализом на содержание эпитопов белков посредством иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) с использованием моноклональных антител к IGF-1, TGF-1, HGF, VEGF, PDGF, EGF и др. и хемокинов (IL-8, IL-1a, IL-1b, TNF $\alpha$ , IL-12) и (3) секвенирование выделенных пептидов. Очистка препарата состояла в отделении липидной фракции и обессоливании, ультрафильтрации до 5000 Да. Пептиды в составе выделенной легкой пептидной фракции разделялись с использованием параллельной системы хроматографического разделения пептидов Ultimate 3000 RSLCnano system. Масс-спектрометрию с параллельной

идентификацией пептидов осуществляли с использованием масс-спектрометра Q-Exactive (Thermo Scientific, Германия). Иммуноферментный анализ пептидной фракции (англ. enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) — лабораторный иммунологический метод определения различных соединений, в основе которого лежит специфическая реакция антиген-антитело. Был проведен ряд тестов на установление содержания в составе полипептидов таких ростовых факторов, как IGF-1, TGF-1, HGF, VEGF, PDGF, EGF и др. и хемокинов (IL-8, IL-1a, IL-1b, TNF $\alpha$ , IL-12 и др.). Установлена высокая степень стандартизации препарата по пептидам. С использованием стандартного программного обеспечения были установлены аминокислотные последовательности 47 пептидов. Масс-спектрометрическое исследование позволило установить в составе ГПС наличие таких пептидных факторов как (1) фрагмент альбумина ДАНKSEVАНRFK (который в комплексе с ионами Cu<sup>2+</sup> является аналогом антиоксидантного фермента СОД), (2) пептидный фрагмент коллагена I $\alpha$ 2 GEAGAAGPAGPAGPR (активирует рецепторы дискоидиновых доменов, которые обеспечивают реконструкцию соединительной ткани кожи и суставов, а также поддерживает противоопухолевый иммунитет), (3) пептид «ITGNGRTT» в составе Гидролизат плаценты стандартизированный (ГПС)а, который регулирует процессы воспаления, а также связывает убиквитин лигазы, необходимые для контролируемой деградации внутриклеточных белков на протеасоме, (4) пептид «VADMНAPSIIFIDEIDAIGGK», который снижает избыточный воспалительный ответ и является неотъемлемым компонентом регенерации кожи, (5) пептид «GQPGAPGVK», схож с пептидом «GQPGEPGV», входящим в состав белка-активатора плазминогена, (6) пептидный фрагмент TSLVQHQK

белка типа «цинковый палец», который, по всей видимости, обеспечивает высокую стабильность содержания цинка в полипептидной фракции.

Таким образом, для более точной информации в исследовании проведен тройной контроль состава препарата – (1) анализ пептидной фракции препарата ГПС тремя методами – высокоточной масс-спектрометрией на Q-Exactive (Thermo Scientific, Германия), (2) иммуноферментный анализ на содержание эпитопов белков с использованием моноклональных антител к IGF-1, TGF-1, HGF, VEGF, PDGF, EGF и хемокинов (IL-8, IL-1a, IL-1b, TNF $\alpha$ , IL-12) (ИФА, ELISA) и (3) секвенирование выделенных пептидов.

Пептиды в составе Лаеннека, способствующие устранению эндотелиопатии.

В 1998 г. исследователи Ф. Мурад, Р. Фуршгот и Л. Игнарро получили нобелевскую премию в области медицины за открытие роли оксида азота (NO) как сигнальной молекулы, важной для регуляции тонуса сосудов. Следует отметить, что приоритет в изучении биологических свойств NO принадлежит научной школе выдающегося российского учёного Льва Александровича Блюменфельда и его ученика Анатолия Федоровича Ванина, в 1950-х годах, установивших механизмы зависимости транспорта кислорода в гемоглобине от NO. В метаболизме NO, этой многоликой сигнальной молекулы, наиважнейшую роль играет эндотелий сосудов. Например, в респираторной системе местом синтеза NO являются эпителиальные и эндотелиальные клетки сосудов малого круга кровообращения (преимущественно, капилляры). В настоящее время совокупность всех клеток эндотелия рассматривается как гигантский параэндокринный орган, распределенный по всему объему тела. Основные функции

эндотелия и механизмы их осуществления связаны с такими свойствами сосудистой стенки как:

- Атромбогенность (NO, t-PA, тромбомодулин и др.),
- Тромбогенность (фактор фон Виллебранда, PAI-1, PAI-2 и др.),
- Регуляция адгезии лейкоцитов (P/E-селектины, ICAM-1, VCAM-1 и др.),
- Регуляция тонуса сосудов (эндотелин, NO, PGI-2 и др.),
- Регуляция роста сосудов (VEGF, FGF и др.).

Лечение и профилактика эндотелиопатии особенно актуальна в терапии и в реабилитации после COVID-19. Как известно, инфекция COVID-19 ассоциирована не только с нарушениями дыхательной системы, но и с полиорганной патологией: повышением уровней маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ, билирубина), нарушениями профиля свертываемости крови.

Для коррекции функции эндотелия апробированы различные фармакологические подходы: L-аргинин, мексидол, периндоприл, амлодипин, статины и др. Перспективно также использование таких микронутриентов, как тиоктовая кислота, витамины А, D, С, цинк, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и витамины группы В, необходимые для устранения гипергомоцистеинемии.

В ходе исследования был изучен состав пептидной фракции различных образцов препарата Лаеннек (7 параллельных протеомных экспериментов). Идентифицированные пептиды, которые могут положительно влиять на эндотелиальную функцию.

Таблица 1. Пептиды Лаеннека, ассоциированные с поддержкой функции эндотелия (пептиды-ингибиторы специфических таргетных белков). Приведены аминокислотные последовательности пептидов, закодированные в 20-буквенном формате. Названия таргетных белков

---

расшифрованы в Таблице 3. «Встр.», встречаемость пептида в исследованных образцах Лаеннека.

<b>Встр.</b>	<b>Пептид Лаеннека</b>	<b>Фрагмент белка протеома</b>	<b>Ген</b>	<b>Белок протеома</b>	<b>Таргетный белок</b>
17%	VPFTLA	VPFVLA	ADAM17	Белок, содержащий дизинтегрин и домен металлопротеиназы 17	ADAM17
83%	FAQPGL	FSQPGL	TBC1D1	Белок с доменом TBC1	АКТ/ПКВ
50%	SFPQPG	SFSQPG	TBC1D1	Белок с доменом TBC1	АКТ/ПКВ
17%	YLVLT	YLVLT	PTEN	Фосфатидилинозитол- 3,4,5-трифосфат-3- фосфатаза	АКТ/ПКВ
50%	SENALVA	SENSLVA	GRB10	Белок-10, связанный с рецептором фактора роста	АКТ/ПКВ, MTOR
33%	PGGLYA	PGGVYA	VIM	Виментин	CDK1, CDK5
33%	NHLTPLR	NFLTPLR	SH3GLB1	Эндофилин-B1	CDK5
17%	GAGDFL	GEGDFL	FGA	Альфа-фибриноген	FGA
50%	PTLPAG	PTLPPG	VHL	Супрессор опухолей при болезни Гиппеля- Линдау	HIF1A
17%	FPTLPP	YPTLPP	VHL	Супрессор опухолей при болезни Гиппеля- Линдау	HIF1A
50%	AYLSSPL	AYLSSPL	IKBK	Эссенциальный модулятор NF-kB	IKKB
50%	SNPLAL	SSPLAL	IKBK	Эссенциальный модулятор NF-kB	IKKB
33%	LFSPLAL	LSSPLAL	IKBK	Эссенциальный модулятор NF-kB	IKKB
17%	LSGSDV	LSASDV	INSR	Рецептор инсулина	IRS1, SHC1
50%	LLGPFS	LLSPFS	GRB10	Белок-10, связанный с рецептором фактора роста	MAPK1, MAPK3
33%	EALPGPL	EILPGPL	MYOCD	Миокардин	MAPK1, MAPK3
17%	AYLPQNL	AYTPQNL	MED1	Медиатор-1 РНК- полимеразы II	MAPK1, MAPK3
17%	PAGLPQ	PAALPQ	RPS6KA5	Киназа рибосомного белка S6-альфа-5	MAPK1, MAPK3, MAPK14
17%	TPALPG	TPTLPG	MEF2C	Энхансерный фактор 2C миоцитов	MAPK14
33%	LEQNVQQ	LEQEVQQ	ALOX5	Арахидонат-5-	MAPKAPK2

				липоксигеназа	
33%	GLATLVE	GLDTLVE	BCL10	Белок лимфома/лейкемия-10	NF-κB
17%	PGAAQS	PGAAES	ZBTB16	Цинковый палец ZBTB-16	PDPK1
17%	AVPAGL	AVPPGL	SAGE2P	SAGE1-подобный белок	PDPK1
50%	GALLLHG	GALLLRG	STOML2	Стоматиноподобный белок 2	PKC/PRKCZ
33%	GALLL-GS	GALLLRGS	STOML2	Стоматиноподобный белок 2	PKC/PRKCZ
17%	FVGTLEY	FVGTLYQY	IKBKB	Ингибитор киназы NF-κB	PKC/PRKCZ, PDPK1, TBK1
67%	LNLSSSF	LNLSSHF	PKD1	Полицистин-1	PKD1
33%	VPPPLP	VPPSLP	VWA2	Белок 2, содержащий домен фактора фон Виллебранда	VWA2
67%	YGLGGP	YGLGSP	EDN1	Эндотелин-1	Рецептор эндотелина

В составе Лаеннека присутствует цинк, который способствует **регенерации эндотелия**. К таким пептидам относятся, в частности, пептид VYPGET (встречается в 100% исследованных образцов препарата, соответствует остаткам 251-256 VHPGET белка AGBL5, в котором H252 связывает цинк), пептид ALLQAH (67% образцов, соответствует остаткам 39-44 AMLQAH белка CSH2, в котором H44 связывает цинк) и другие.

В составе препарата были идентифицированы пептиды-**ингибиторы специфических таргетных белков, важные для поддержки функции эндотелия**. Большинство таргетных пептидов связано с активацией провоспалительного транскрипционного фактора NF-κB (PKC/PRKCZ, AKT/PKB, PKD1, MAPK14, IKBKB/IKKB, PDPK1), активность которого приводит к избыточному воспалению эндотелия и к апоптозу эндотелиоцитов. На апоптоз клеток эндотелия также влияет активность таргетных киназ CDK5 и SHC1. Кроме того, пептиды препарата блокируют ферменты, участвующие в синтезе и матурации

фактора некроза опухолей ФНО $\alpha$  (МАРКАРК2/3, ADAM17), вазоконстрикции (EDN1) и тромбообразовании (VWA2, FGA). Ингибирование пептидами препарата этих таргетных белков будет приводить к торможению соответствующих патофизиологических процессов в эндотелии. Известно, что в активации NF- $\kappa$ B принимают участие ряд протеинкиназ, в т.ч. АКТ/ПКВ, РКС/PRKCZ, PKD1, МАРК14, IKK $\beta$ /IKK $\gamma$  и PDK1. Как показано ниже, пептиды Лаеннека могут являться специфическими ингибиторами этих киназ.

Протеинкиназа АКТ1/ПКВ регулирует выживаемость клеток, ангиогенез, транскрипцию NF- $\kappa$ B-зависимых генов. Фосфорилируя белок BAD, киназа АКТ1 стимулирует проапоптотическую активность этого белка. Пептид Лаеннека FAQPGL, который встречался в 83% исследованных образцов, соответствует остаткам 236-241. FSQPGL белка TBC1D1, в котором остаток серин-235 фосфорилируется киназой АКТ1. Поскольку серин отсутствует в пептиде FAQPGL, то последний будет специфически связываться и ингибировать киназу АКТ1. Аналогичные механизмы ингибирования АКТ1 существуют и для пептидов SFPQPG (встречается в 50% образцов препарата), YLVLTL (17%) и SENALVA (50%). Протеинкиназа РКС/PRKCZ участвует в сигнальном пути фосфатидинозитол-3-киназы PI3K и в передаче сигналов от рецепторов ИЛ-1 через сигнальный путь NF- $\kappa$ B. В эндотелиальных клетках, обработанных в культуре окислителем пероксинитритом, протеинкиназа C фосфорилирует киназу STK11, что приводит к ингибированию передачи сигналов АКТ1 и к усилению апоптоза эндотелиоцитов. Пептид GALLHG (50% образцов) соответствует остаткам 10-16 GALLRG белка STOML2, в котором остаток серин-17 фосфорилируется киназой РКС.

Фермент ADAM17, содержащий дизинтегрин и металлопротеиназный домен, расщепляет ФНО $\alpha$  до зрелой растворимой формы того провоспалительного цитокина. Пептид Лаеннека VPFTLA соответствует остаткам 12-17 VPFVLA в сигнальном пептиде белка ADAM17, поэтому может вмешиваться в процесс матурации ADAM17, тем самым тормозя синтез зрелого ФНО $\alpha$ .

Помимо воздействия на активность сигнального пути ФНО $\alpha$ /NF- $\kappa$ B, пептиды Лаеннека могут влиять на активность антигипоксанта фактора HIF1A (гипоксия-индуцируемый фактор 1-альфа). В условиях гипоксии фактор HIF1A активирует транскрипцию более 40 генов (эритропоэтин, транспортёры глюкозы, гликолитические ферменты, фактор роста эндотелия сосудов и др.), способствующих сохранению и регенерации эндотелия. Пептид Лаеннека FPTLPP соответствует остаткам 98-103 YPTLPP белка VHL. Замена остатка тирозин-98 в белке VHL приводит к потере взаимодействия белков VHL и HIF1A и, соответственно, к снижению деградации HIF1A.

Регенерация и поддержка функции эндотелия пептидами Лаеннека способствует улучшению синтеза NO в эндотелиоцитах и, соответственно, нормализации тонуса стенок сосудов.

**Исследования по геропротекции включили исследования на клетках и на модельных животных.**

1). Мы изучили действия полипептидов на маркёр старения *in vitro* (накопления  $\beta$ -галактозидазы в фибробластах человека) и *in vivo* (гистоморфологические маркеры регенерации тканей кожи, печени, и других органов).

Добавление Лаеннека к клеткам фибробластов в разведении 1:321500 (179 нг/мл) приводило к уменьшению уровня  $\beta$ -галактозидазы в

фибробластах человека до 18.7% (контроль – 26.6%, разница 7.9%,  $P=0.01$  по тесту Данна).

Экспериментальное исследование эффектов Лаеннека на заживление ран и ожогов у крыс (в дозировке 0.2 мл/кг массы тела в/б, 5 р/нед., 4 нед.) показало существенное повышение скорости и качества заживления повреждений кожи (в частности, повышение количества эластиновых волокон и основного аморфного вещества, формирование волосяных фолликул).

Патогистологическое исследование секционного материала печени, почек и миокарда, полученных в результате создания модели алкогольного поражения печени, подтверждает регенеративное действие (снижение воспалительно-клеточной инфильтрации, отека стромы, жировой дистрофии, накопления билирубина). Таким образом, исследованные маркёры старения *in vitro* и *in vivo* указывают на более интенсивные процессы репарации тканей и, следовательно, на геропротекторный эффект полипептидной терапии на клеточном уровне.

2). Нами изучено влияние полипептидной терапии на длительность и качество жизни модельного организма *C.elegans* в условиях теплового, токсического и оксидативного стресса. Показано, что в условиях без стресса добавление полипептидов увеличивало продолжительность жизни *C.elegans* на 92% по сравнению с контролем. Геропротекторный эффект наблюдался в широком диапазоне разведений пептидов - от 1:500 до 1:312500. В условиях теплового стресса ( $t=35^{\circ}\text{C}$ , 8 ч) выживаемость *C.elegans* в присутствии полипептидов была на 20%...27% выше по сравнению с контролем. В условиях продолжительного токсико-оксидативного стресса (100 мМ параквата, 120 ч) добавление Лаеннека в оптимальном разведении 1:62500 увеличивало среднюю

продолжительность жизни *C.elegans* от 24ч до 120ч. В условиях продолжительного оксидативного стресса (100  $\mu\text{M}$   $\text{H}_2\text{O}_2$ , 140 ч) добавление полипептидов увеличивало продолжительность жизни *C.elegans* от 22ч до 100ч.

**Эффекты ГПЧ при гемосидерозе** оценивались нами в (1) эксперименте у крыс на модели хронической перегрузки железом и (2) у пациентов с гемахроматозом 2-го типа, у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Нарушения обмена железа сопровождают заболевания печени, нейродегенеративные патологии, болезни суставов и лёгких (включая инфекцию COVID-19). Этим патологиям присуще, в той или иной мере, не просто избыточное накопление железа в клетках, а гемосидероз – т.е. буквальное «пропитывание» тканей гемосидерином, который состоит из мелкодисперсных и нерастворимых в воде оксидов железа. Гемосидероз тканей стимулирует развитие хронического воспаления, вызывая гибель паренхиматозной ткани и замещению её фибротической.

Модель перегрузки железом у крыс воспроизводилась посредством применения сульфата железа или железа в составе полимальтозного комплекса путём зондирования в течение двух месяцев. Нарушения функции печени и почек были более выражены при использовании сульфата железа. Полипептидная терапия противодействовала накоплению гемосидерина в печени, почках и головном мозге.

Применение полипептидной терапии при НАЖБП и гемахроматозе 2-го типа приводило к снижению повышенных уровней ферритина: в среднем по выборке, концентрации ферритина снижались от  $190 \pm 55$  мкг/л до  $121 \pm 32$  мкг/л. Гистологическое исследование биопсий печени, взятых у пациентов с тяжелыми поражениями печени, указало на

существенно снижение содержания гемосидерина в биоптатах в динамике лечения.

### **Ведение пациентов с COVID-19 в сочетании с гиперферритинемией**

При тяжелом течении инфекции COVID-19 отмечается более высокая частота болей в животе и нарушений печеночных показателей. Вовлечение органов ЖКТ связано с ухудшением течения заболевания. Гиперферритинемия является важным прогностическим маркером состояния пациентов с COVID-19, т.к. ферритин – не только белок, депонирующий железо, но и белок острой фазы воспаления. При среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 отмечаются повышенные уровни сывороточного ферритина (более 120 мкг/л у женщин и более 250 мкг/л у мужчин) при тяжелом течении COVID-19, особенно у пациентов коморбидных по сахарному диабету 2, НАЖБП, страдающих гемахроматозом и другим заболеваниям печени.

Ферритин является своего рода «двойным маркером», т.к. повышение уровней ферритина может указывать и на воспаление, и на нарушение гомеостаза железа. Применение полипептидной терапии гидролизатом плаценты человека (Лаеннек, АТХ А05ВА Препараты для лечения заболеваний печени) способствует снижению гиперферритинемии у пациентов со средним и тяжелым течением COVID-19. Применение полипептидной терапии у 14 пациентов с COVID-19 приводило к положительной клинической динамике: повышению сатурации крови, снижению выраженности одышки, снижению объема повреждения легких по данным КТ, повышению относительного содержания лимфоцитов (+8%,  $P=0.04$ ), нормализации маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ), креатинина снижению уровней ферритина (у мужчин на  $-282$  мкг/л, у женщин на  $-80$  мкг/л,  $P=0.039$ ). Все пациенты, получавшие препарат, выздоровели в течение 3–15 дней после начала

применения препарата и были выписаны с отрицательным ПЦР-тестом на вирус SARS-CoV-2. В контрольной группе 3 пациентов из 14 скончались, у остальных отмечена более медленная динамика снижения высоких значений ферритина, ее отсутствие, а у 6 пациентов отмечалось нарастание ферритина в крови. В полипептидной фракции нами идентифицированы пептиды, важные для регуляции гомеостаза железа и уровней ферритина. Идентифицированные пептиды можно разделить на три группы: (1) пептиды-хелаторы ионов железа, (2) гормоно-подобные пептиды геморфин, спинорфин и (3) пептиды-ингибиторы специфических таргетных белков TMPRSS6, FURIN, FKBP1A, CUL1, SKP1. Идентифицированные пептиды способствуют устранению перегрузки тканей железом посредством регуляции уровней гепцидина и ферритина.

Идентификация пептидов, систематизация их по эффектам, проведенные экспериментальные и клинические исследования позволили получить результаты и сформулировать выводы являются значительным научным и практическим достижением в изучении механизмов, лежащих в основе гепатопротекции, регуляции обмена железа, ферритина, регенерации тканей и создают основу для экспериментальных исследований и разработки новых методов лечения и реабилитации пациентов страдающих широким кругом заболеваний, включая гемахроматоз, COVID-19, эндотелиопатию, заболевания печени, нейродегенеративные заболевания, сопровождающихся нарушениями обмена железа, замедленное ранозаживление (трофические язвы, рубцовое поражение кожи и т.д.).

## **НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ GP20011 НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС**

**Доротенко А.Р.**

*ГЕРОФАРМ, Санкт-Петербург*

Высокоочищенные экстракты из тканей животного, содержащие тканеспецифичные пептиды, широко используются в клинической практике для коррекции нарушений, вызванных хронической ишемией головного мозга. Препарат GP20011 (ООО «ГЕРОФАРМ») представляет собой комплекс полипептидных фракций, полученных путем

экстракции коры головного мозга животных. Предполагается, что GP20011, как и другие пептидные препараты схожей природы, обладает нейропротективными свойствами.

Целью настоящего доклинического исследования являлось подтверждение нейропротекторной активности GP20011 на модели хронической ишемии головного мозга *in vivo*, а также изучение молекулярных основ механизма действия препарата в ключе связывания с рецепторными мишенями и механизмов биораспределения в организме животного.

Предварительно введенным в наркоз самцам крыс в условиях хирургической операции были смоделированы условия хронической ишемии головного мозга путем наложения лигатур на обе сонные артерии. Регулируя натяжение под контролем доплерографии, был достигнут 50% уровень стеноза. После моделирования патологии осуществлялось курсовое введение GP20011 и препарата сравнения. Далее в запланированные временные точки были проведены батарея поведенческих тестов, посмертные морфометрические измерения и измерение активности антиоксидантных систем в тканях головного мозга.

В экспериментах по изучению биораспределения GP20011 в организме мыши был использован метод, в основе которого лежит посмертная детекция радиоактивного  $I^{125}$  в различных органах. Оценка биораспределения осуществлялась в нескольких временных точках от введения GP20011, меченного  $I^{125}$ , с использованием сцинтилляционного счётчика.

В условиях *in vitro* также было проведено исследование лиганд-рецепторного взаимодействия GP20011 с широкой панелью мишеней (36 рецепторов). Использованный метод – радиолигандное связывание.

Пептидный препарат GP20011 оказывал нейропротективные эффекты на модели хронической церебральной ишемии, подтвержденные поведенческими тестами и изменением активности антиоксидантных систем. Эти эффекты были сопоставимы с препаратом сравнения. GP20011 способен связываться с глутаматными рецепторами (AMPA, kainate, mGluR1, mGluR5) и GABA<sub>A</sub>1 рецепторами, а также проникать через ГЭБ у мышей.

## **БИОМИМЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НА ОСНОВЕ СЕКРЕТОМА СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ**

**Ефименко А.Ю.<sup>1,2</sup>, Басалова Н.А.<sup>1,2</sup>, Григорьева О.А.<sup>1</sup>, Сагарадзе Г.Д.<sup>1,2</sup>,  
Монакова А.О.<sup>1,2</sup>, Новоселецкая Е.С.<sup>1,2</sup>, Александрюшкина Н.А.<sup>1,2</sup>,  
Наталья И.К.<sup>2</sup>**

- 1. Институт регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва*
- 2. Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва*

Залогом нормального функционирования многоклеточных организмов является постоянное обновление тканей и их восстановление после повреждения. Во многих исследованиях установлено участие в этих процессах мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (МСК)

как важного клеточного компонента ниш практически всех типов резидентных стволовых клеток и одного из ключевых регуляторов баланса между репарацией и регенерацией тканей. МСК способны реагировать на широкий спектр регуляторных сигналов и могут перепрограммировать микроокружение путем продукции различных компонентов, в первую очередь, с помощью секретируемых в составе внеклеточных везикул регуляторных некодирующих РНК. Паракринные механизмы лежат также в основе способности МСК стимулировать прорастание сосудов и нервных окончаний, что является необходимым условием для успешной регенерации поврежденных тканей.

Так, мы показали, что локальное введение как самих МСК, так и компонентов их секрета способствует восстановлению ниши сперматогониальной стволовой клетки, как морфологически, так и функционально, после повреждения в модели двухстороннего абдоминального индуцированного крипторхизма у крыс, используемой как модель идиопатического мужского бесплодия. Более того, фертильность крыс-самцов также восстанавливалась в данной модели, что подтверждалось увеличением числа беременных самок по сравнению с контрольной группой.

На другой модели, блеомицин-индуцированного фиброза легких у мышей, мы продемонстрировали, что компоненты секрета МСК, в первую очередь, специфические микроРНК, переносимые в составе внеклеточных везикул, способны подавлять дифференцировку фибробластов в миофибробласты и стимулировать дедифференцировку последних, тем самым участвуя в подавлении развивающегося фиброза легких.

Эти и другие накопленные экспериментальные данные позволяют развивать новые подходы «клеточной терапии без клеток», основанных на применении компонентов, секретируемых мультипотентными стромальными клетками и опосредующими их эффекты, вместо самих клеток, в качестве одного из перспективных инструментов регенеративной медицины.

Работа выполняется в рамках государственного задания МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова (получение биоматериала, разработка препарата на основе секрета МСК для лечения мужского бесплодия) и поддержана грантами РФФИ № 19-29-04172 (оценка функциональных свойств секрета МСК на клеточных моделях) и № 20-04-60487 (разработка препарата на основе секрета МСК для лечения фиброза легких).

## **ФУНКЦИИ ПОЛИПЕПТИДОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

### **Йошиказу Йоней**

*Д-р. мед.наук, доктор философии Университет Досиша, Киото, Япония*

Полипептиды, как известно, обладают широким спектром функциональных возможностей, но существуют особенности в зависимости от метода введения (перорального или парентерального). В своем докладе я рассматриваю возможности применения полипептидов перорально.

При пероральном применении большинство полипептидов разлагаются пептидазами с образованием дипептидов и олигопептидов, которые затем метаболизируются как аминокислоты. PЕРТ1, активирующийся в эпителии кишечника, действует как пептид-транспортер и позволяет дипептидам и олигопептидам проходить через клеточную мембрану. Последние исследования показали, что относительно большие полипептиды, образующиеся в процессе распада, всасываются и присутствуют в крови в течение определенного периода времени. Полипептиды в крови разлагаются на протеазы и пептидазы, стоит отметить, что их действие достаточно кратковременно. Например, они снижают кровяное давление, предотвращают гипертриглицеридемию и оказывают седативное действие. В Японии активно ведутся исследования биологически активных пептидов, полученных из продуктов распада молочного белка.

Полипептиды могут быть классифицированы в соответствии с их

функциональными возможностями:

Функциональные возможности	Пептиды
Антигипертензивное средство (ингибитор АПФ)	лактотрипептид, казокинин
Нейромодуляция	лактотропин
Иммуномодуляция	иммунопептиды
Антибактериальное средство	израцидин
Пребиотик	PRELP-1
Поглощение минералов	фосфопептид казеина
Антитромботическое средство	казоплатерин
Анти-гиперхолестеринемия	Пептид триптического гидролизата $\beta$ -лактоглобулина
Антиоксидант	антиоксидантный пептид
Факторы регенерации и роста	пептид, полученный из

На сегодня доступны следующие продукты питания, содержащие полипептиды, которые могут применяться в медицинских целях: антигипертензивные средства (пептид сардена, лактотрипептид, олигопептид трематоды бонито, пептид вакаме, пептид кунжута, олигопептид морских водорослей, додекапептид казеина), профилактика кариеса (СРР-АРР), регулирование уровня триглицеридов (продукт деградации белка глобина), помощь в поглощении Са (фосфопептид казеина), анти-гиперхолестеринемия (фосфолипидсвязывающий пептид сои). В будущем разнообразие таких продуктов будет увеличиваться.

Седативное действие и индукция сна после употребления молока - научно доказанное и известное явление. Молочные белки разлагаются и появляются в крови в виде относительно крупных полипептидов, а затем более мелкие полипептиды и олигопептиды оказывают опиоидное действие во время ферментативного процесса (примерно через 1-2 часа после приема внутрь). Пептиды с морфиноподобной анальгетической активностью были выделены посредством ферментативного расщепления казеина коровьего молока. Известно, что они обладают опиоидной активностью ( $\beta$ -казоморфин-7,  $\alpha$ -лактофин), анксиолитическим эффектом (казозепин,  $\beta$ -лактотензин, лактомедин-1), стимулируют способность к обучению (казоксин С,  $\beta$ -лактотензин) и подавляют чувство голода (альбутезин А, оризатензин). На сегодняшний день опубликовано несколько сообщений о полипептидах, полученных из плаценты. Экспериментально они указывают на эффект активации клетки, а клинические испытания демонстрируют качественные улучшения состояния кожи, вследствие

активации регенерации тканей. Экстракты плаценты, а также супернатанты клеточных культур содержат различные факторы роста (например, EGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IGF, PDGF), но все еще остается множество открытых вопросов об их *in vivo* диспозиции после перорального приема. В будущем ожидается продолжение исследований в этом направлении.

## **ГЕКСАПЕПТИД ЛЕЙТРАГИН: НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА ПРИ COVID-19**

**Каркищенко В.Н.<sup>1</sup>, Скворцова В.И.<sup>2</sup>, Гасанов М.Т.<sup>1</sup>, Фокин Ю.В.<sup>1</sup>,  
Нестеров М.С.<sup>1</sup>, Петрова Н.В.<sup>1</sup>, Алимкина О.В.<sup>1</sup>, Помыткин И.А.<sup>1\*</sup>**

\*докладчик

*1. Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России, Светлые Горы, Московская обл.*

*2. Факультет медицинской биологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва*

COVID-19 - это респираторная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, которая характеризуется чрезмерной иммунной реакцией

(«цитокиновый шторм»), которая может привести к опасной для жизни пневмонии и острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). Гексапептид лейтрагин — это пептидный агонист дельта-опиоидных рецепторов. Мы продемонстрировали, что вдыхаемый лейтрагин резко увеличивает выживаемость мышей в фатальной модели ОРДС и цитокинового шторма. Эффекты лейтрагина опосредуются опиоидными рецепторами (DOR) и включают экспрессию сиртуина 1 (SIRT1), ингибирование транскрипции генов, кодирующих провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6), а также предотвращение секреции высокоподвижного белка бокс 1 (HMGB1), мощного агониста рецепторов TLR4 и RAGE и медиатора воспаления легких

Лейтрагин имеет короткое время жизни *in vivo* и превосходный профиль безопасности. Клиническая эффективность ингаляционного лейтрагина в лечении COVID-19 подтверждена клиническими испытаниями (пять клинических центров, n = 320 пациентов).

Схема 1.

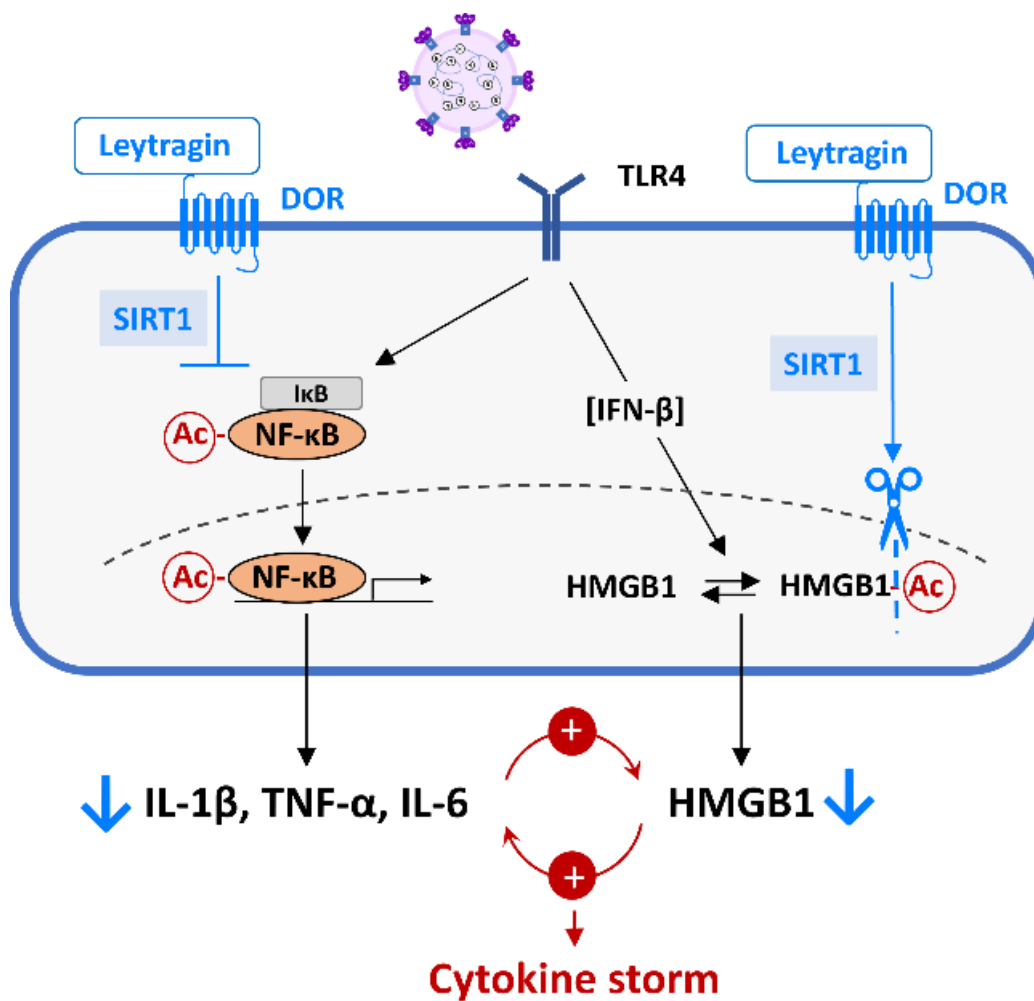


Схема 1. Механизм действия лейтрагина как анти-цитокинового препарата.

Лейтрагин в виде водного раствора для ингаляций разрешен для лечения COVID-19 в России с 25 мая 2021 года.

# ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ПОЛИПЕПТИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ В ОТНОШЕНИИ IN VITRO И IN VIVO МОДЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА

**Макаренко И.Е., Калатанова А.В., Доротенко А.Р.**

*ООО «ГЕРОФАРМ», Санкт-Петербург*

В настоящее время остается актуальным поиск лекарственных препаратов, оказывающих терапевтический эффект в отношении цитокинового шторма. При этом, важным является не полное выключение провоспалительного каскада, а его снижения. Перспективными в этом направлении являются полипептидные комплексы.

**Цель исследования.** Оценить эффективность введения 2-х полипептидных комплексов в отношении провоспалительных цитокинов *in vitro* и *in vivo*.

**Материалы и методы.** В *in vitro* эксперименте была сформирована модель цитокинового шторма, индуцированного липополисахаридом (далее ЛПС) на клеточной линии RAW 264.7, с последующим измерением уровня TNF $\alpha$  в культуральной среде. В *in vivo* эксперименте была сформирована модель септического шока у самцов мышей путем однократного внутрибрюшинного введения ЛПС. Оценивали такие показатели как клиническое состояние и смертность животных, уровень провоспалительных цитокинов – ИЛ-6 и TNF $\alpha$  в плазме крови животных. В качестве препаратов сравнения использовали левилимаб, адалимумаб, дексаметазон.

**Результаты исследования.**

По результатам *in vitro* исследования показано, что оба протестированных полипептидных комплекса проявили тенденцию к дозозависимости терапевтического эффекта в отношении уровня TNF $\alpha$  в культуральной среде. В *in vivo* эксперименте препараты Кортексин<sup>®</sup> и Пинеамин<sup>®</sup> снижали выраженность клинических признаков патологии и смертность животных.

# **УЛУЧШЕНИЕ АСПЕКТОВ СУБЪЕКТИВНОГО КАЧЕСТВА СНА ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ ПУТЕМ ПРИЕМА ЭКСТРАКТА ПЛАЦЕНТЫ СВИНЬИ (РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЕРЕКРЕСТНОЕ ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

**Махико Нагасе**

*Президент Японского общества плацентарной клинической медицины, президент  
Японской Ассоциации Восточной медицины, Япония.*

Достаточное количество сна имеет решающее значение для здоровой жизни всех людей. Особенно в современном мире недостаточный сон стал признанной причиной целого ряда проблем со здоровьем. Например, недостаточный сон влияет на вегетативную активность, что может привести к депрессии, диабету, гипертонии и так далее. Поэтому улучшение сна важно для предотвращения разнообразных проблем со здоровьем. Однако, поскольку снотворным препаратам присущ риск побочных эффектов, необходим дальнейший поиск других способов улучшения сна.

Одним из таких способов является прием пищевых продуктов, обладающих свойством улучшать сон. В настоящем исследовании мы сосредоточились на экстракте плаценты свиньи в качестве пищевого материала, обладающего потенциалом для улучшения сна.

Недавние исследования экстракта плаценты свиньи показали, что негативные симптомы, связанные у женщин в период менопаузы, могут быть снижены при приеме экстракта. Поскольку симптомы менопаузы включают проблемы со сном, мы предположили, что исключение этой проблемы является потенциальной задачей, которую можно решить при приеме экстракта плаценты свиньи. Это было многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное

исследование в перекрестных условиях, проведенное в период с марта 2017 года по июль 2018 года.

В исследовании применялись тестовые образцы (как экстракт плаценты свиньи, так и плацебо), в виде мягких капсул. Доза экстракта плаценты свиньи составляла 300 мг/сут. Испытуемые были случайным образом распределены на две группы, каждая из которых ежедневно в течение двух недель получала плацебо или тестовые образцы, содержащие экстракт плаценты свиньи. Была использована конструкция кроссовера с 2-недельным периодом вымывания до того, как был взят другой тестовый образец. Группа, которая первой получила плацебо, была обозначена как первая группа плацебо, а группа, которая первой получила экстракт плаценты свиньи, была обозначена как первая группа.

Объективное измерение сна, выполненное с помощью трекера активности, и субъективные измерения качества сна с использованием опросника сна больницы Святой Марии были проведены непосредственно до и после временных интервалов введения. Этот опросник оценивает состояние сна в течение 24 часов, отвечая на 14 вопросов об одном сне. Первоначально было 32 участника, но в итоге 25 завершили исследование. Однако из-за отсутствия данных у 5 участников был экстраполирован анализ данных по результатам оставшихся 20 участников. В процессе исследования не было обнаружено существенных различий по Индексу качества сна Питтсбурга (PSQI) ни при скрининге, ни при анализе между группами, получавшими экстракт плаценты свиньи в первую очередь, и группами, получавшими плацебо.

Никакого влияния экстракта плаценты свиньи на продолжительность сна не наблюдалось.

Однако несколько показателей в субъективном опроснике сна больницы Святой Марии, такие, как Q5 (глубина сна) и Q9 (хорошее самочувствие во сне) между до и после приема пищи, были значительно различны между группами в сторону улучшения субъективного качества сна в группе СИЗ. Что касается различий между до и после лечения, в дополнение к Q5 и Q9, удовлетворенность сном (Q11) также была значительно улучшена только в группе экстракта плаценты свиньи, хотя и незначительно между группами плацебо и экстракта плаценты свиньи.

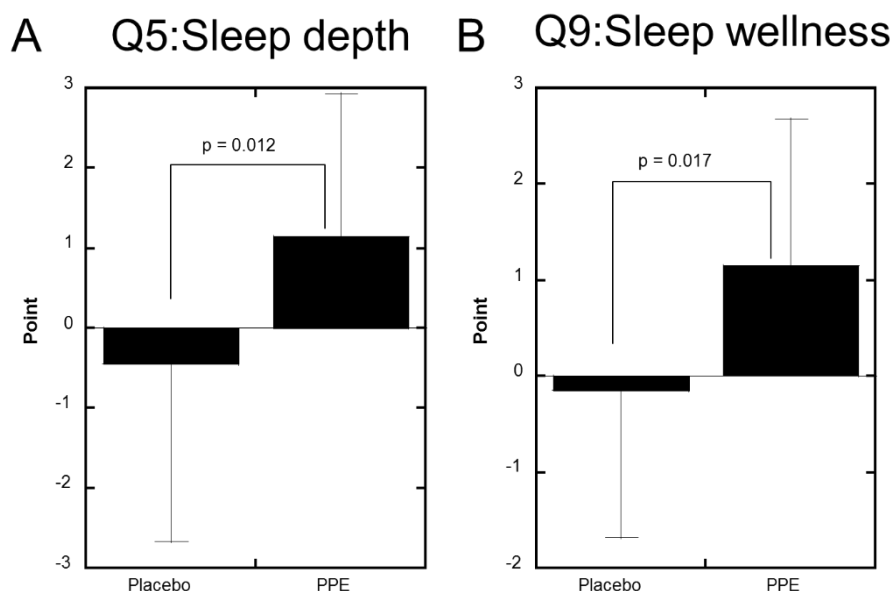


Рис. 1

На рисунке 1 графически представлены результаты проведенного исследования. Группа принимавшая экстракт плаценты свиньи имела значительно более глубокий субъективный сон и более высокое ощущение крепкого сна по сравнению с группой плацебо.

Мы впервые продемонстрировали в пилотном клиническом исследовании, что 2-недельный ежедневный прием экстракта плаценты свиньи (300 мг/сут.) значительно улучшил аспекты субъективного

качества сна здоровых испытуемых, которые не были удовлетворены своим сном, по сравнению с плацебо.

В настоящее время остается открытым вопрос, действительно ли экстракт плаценты свиньи не смог улучшить объективное качество сна, поскольку, к сожалению, трекер активности может измерять только «общий сон» и соотношение «глубокого сна» к «общему сну».

Основываясь на полученных результатах исследования, можно сделать вывод о том, что еще не все ингредиенты в экстракте плаценты свиньи изучены, вероятно, они могут оказывать комплексное действие прямым или косвенным образом, для облегчения недомогания в период менопаузы, даже если объективные клинические параметры остаются неизменными. Выявление активных факторов в экстракте плаценты свиньи, лежащих в их основе механизма биологического действия являются задачами будущих исследований.

## **ПОЛИПЕПТИДНАЯ ТЕРАПИЯ. ЛИМФОТРОПНЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ НА ФОНЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ДЕТОКС - ПРОГРАММЫ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19. ОПЫТ САНАТОРИЯ «ВИКТОРИЯ» ПУШКИНСКИЙ ФИЛИАЛ АО «ЦСТЭ»**

**Милов В.В.<sup>1,2</sup>**

- 1. Санаторий «Виктория» пушкинский филиал АО «ЦСТЭ»*
- 2. Кафедра физических методов лечения с курсом клинической лимфологии и эндозкологии ФНМО МИ РУДН.*

В 2019 году человечество столкнулось с новой коронавирусной инфекцией, обусловленной SARS-CoV-2. Не все тяжело переносят инфекцию, есть немало примеров формирования адекватной реакции иммунной системы в ответ на вторжение вируса. Необходимо найти такой подход к лечению, который позволит самому организму раскрыть потенциал защитных сил и использовать собственные ресурсы для восстановления нарушенных функций органов и систем.

Для этого нужно решить транспортную проблему внутренних сред, поддержать функцию органов детоксикации и выделения нелекарственными методами.

Такая схема неинвазивной профилактической помощи нашему организму заложена в программе, разработанной проф.Левиным, ЭРЛ (эндозкологическая реабилитация и лечение).

Уровни поражения организма при коронавирусной инфекции и уровни, на которые происходит воздействие в процессе прохождения программы детоксикации по технологии ЭРЛ, совпадают:

1. Интерстициальный
2. Сосудистый
3. Органный
4. Организменный

Значительно усилить эффект проводимых мероприятий позволяет Лаеннек-терапия, которая воздействует на все уровни поражения, реализуя свои возможности как иммуномодулятор и гепатопротектор.

Под наблюдением находилась группа из 18 человек. Возраст пациентов 30 – 55 лет, мужчины и женщины, переболевшие COVID-19. Проводилась Лаеннек-терапия лимфотропно ежедневно, 10 инъекций по 2 мл без проводника, подкожно, в проекцию паховых лимфоузлов на фоне специализированной детокс-программы, которая включает курс газовых ингаляций с подогретой гелий-кислородной смесью. Контроль результатов проводился на аппарате «Медсканер БИОРС» Рег. удостоверение на мед. изделие № РЗН2017/5765 от 22.05.2017 г. Регистрация данных фиксировалась по пяти каналам. Заключение по данным обследования формируется в виде шкалы рисков по всем системам организма.

Отдельно анализируются адаптационные возможности организма по десятибалльной шкале.

Программа детоксикации организма с применением препарата Лаеннек позволяет получить за 10 - дневный срок яркий положительный эффект в направлении восстановления нормального функционального состояния организма.

У всех пациентов субъективно улучшилось самочувствие, заметно повысилась толерантность к физической нагрузке.

Уровень рисков развития функциональных нарушений по органам и системам организма снизился на 10 - 40 пунктов.

Уровень адаптации организма повысился на 2- 4 балла.

Зарегистрировано снижение уровня ферритина в крови при изначально повышенных показателях.

## **ПОЛИПЕПТИД ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ МИГРАЦИИ И ИНВАЗИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА**

**Павлов В.Н.**

*ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа*

В последнее время отмечается рост показателей заболеваемости населения Российской Федерации злокачественными новообразованиями. Например, прирост заболеваний полости рта за последнее десятилетие составил 36%. При этом 90% случаев онкологических заболеваний указанной локализации представлены агрессивным плоскоклеточным раком. Установлено, что метастазирование в регионарные лимфатические узлы является основной причиной летального исхода при данном заболевании. В этой ситуации особую актуальность приобретает изучение механизмов опухолевой миграции и метастазирования, специфичных для плоскоклеточного рака с целью создания новых способов патогенетической терапии.

Известен природный ингибитор ангиогенеза эндостатин, обладающий способностью снижать прогрессию злокачественных новообразований различного происхождения. В основе антиканцерогенного механизма эндостатина лежит преимущественно его способность ингибировать ангиогенез опухоли путем связывания с интегринами RGD-независимым образом и подавления пролиферации и миграции эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. Известно, что монотерапия с использованием ингибиторов ангиогенеза не способна оказывать должное противоопухолевое воздействие непосредственно на раковые клетки. Кроме того, характерные для белковых макромолекул большой молекулярный вес, сложная структурная организация, трудность проникновения в клетки, высокая иммуногенность и сложность синтеза ввиду значительной

---

молекулярной массы также ограничивают практическое применение эндостатина. В этой связи обращает на себя внимание тот факт, что основной терапевтический потенциал эндостатина реализуется за счет фрагмента из 27 аминокислотных остатков N-концевой последовательности, обладающего противоопухолевой активностью, свойственной полноразмерной молекуле белка.

Для решения поставленной задачи по разработке средства профилактики миграции и инвазии плоскоклеточного рака была сформирована команда специалистов из Башкирского государственного медицинского университета и Харбинского медицинского университета. Со стороны коллег из КНР проектом руководил академик Ян Баофен.

В результате совместной работы было разработано новое средство – полипептид с активным фрагментом NH<sub>2</sub>-конца эндостатина, для ингибирования плоскоклеточного рака.

Оценку адгезивных свойств плоскоклеточного рака полости рта *in vitro* производили на фибронектиновом матриксе. Функциональная адгезия раковых клеток к матриксу считается первичным этапом в реализации злокачественного потенциала новообразований. Анализ *de novo* адгезии клеток к фибронектину выявил значительное уменьшение числа прикрепленных клеток во всех экспериментальных группах.

Миграционные способности клеточных культур исследовали с помощью метода «заживления экспериментальной раны» и Трансвелл миграции. Сравнительный анализ динамики закрытия экспериментальной раны на клеточном монослое позволил зафиксировать заметное снижение миграционной активности клеток в группах с новым производным эндостатина. В частности, в образцах с высокой концентрацией полипептида был достигнут максимальный

ингибирующий эффект порядка 50% по отношению к показателям группы буферного контроля.

В продолжении изучения локомоторных свойств опухолевых клеток был проведен анализ миграции клеток с помощью камер Трансвелл. По мере увеличения концентрации полипептида нами было отмечено достоверное уменьшение количества клеток, мигрировавших через поры в мембране. Так, в группах со средней (100 мкг/мл) и максимальной (200 мкг/мл) концентрациями полипептида число инвазивных клеток было значительно меньше по сравнению с группой буферного контроля.

По результатам проведенного исследования был получен патент с распространением приоритета на РФ и КНР на новый полипептид для подавления клеточной адгезии, миграции и инвазии плоскоклеточного рака полости рта.

Следующим этапом оценили возможность применение разработанного полипептида в качестве средства ингибирования миграции клеток рака предстательной железы. Для анализа клоногенных свойств нами был проведен эксперимент по изучению колоний клеток *in vitro*, сформированных в 3D матриксе на 8 сутки после посева суспензии. В ходе морфологической оценки контрольных образцов отмечено образование выраженных колоний, тогда как воздействие полипептида сопровождалось заметным подавлением клоногенных свойств исследуемых клеточных культур. По результатам проведенного исследования получен патент РФ.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод об ингибирующем действии нового производного эндостатина на плоскоклеточный рак *in vitro*. Способность нового полипептида подавлять клеточную адгезию, миграцию и клоногенные свойства плоскоклеточного рака указывают на целесообразность проведения

дальнейших доклинических исследований в этой области с целью возможного использования нового полипептида в комплексном лечении злокачественных новообразований.

## **КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ COVID-19**

**Потекаев Н.Н.<sup>1,2</sup>**

1. ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ
2. ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России»

COVID-19 и вызванная им пандемия явились новой реальностью для населения многих стран мира, в том числе России и города Москвы. Установлено, что инфекция носит системный характер и характеризуется поражением не только бронхолегочной системы, но также желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, нервной систем, свертывающей системы крови и кожных покровов.

Несмотря на то, что в последнее время все чаще сообщается о кожных проявлениях, связанных с COVID-19, патофизиологические механизмы поражения кожи при этой инфекции остаются малоизученными.

В докладе приведено описание клинической картины поражений кожи при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Представлена оригинальная российская классификация. Анализ данных литературы, а также собственный опыт наблюдения пациентов позволил разделить наблюдающиеся при данной инфекции дерматологические синдромы на восемь клинических групп:

1-я группа – ангииты кожи, обусловленные поражением стенок мелких сосудов дермы циркулирующими иммунными комплексами, содержащими вирусные антигены. К особым формам ангиитов, ассоциированных с COVID-19 инфекцией, относятся акроваскулиты.

---

2-я группа – папуло-сквамозные сыпи и розовый лишай - инфекционно-аллергические поражения кожи, ассоциированные с COVID-19 инфекцией.

3-я группа – кореподобные сыпи, напоминающие высыпания при кори, что подтверждает патогенетическую общность кореподобных сыпей при COVID-19 инфекции с другими вирусными экзантемами.

4-я группа – папуло-везикулезные высыпания. Возникают на фоне субфебрилитета у пациентов с многодневным повышенным потоотделением. В отличие от классического течения характеризуются обширностью поражений кожных покровов.

5-я группа – токсикодермии. Являются следствием индивидуальной непереносимости пациентами лекарственных препаратов, применяемых для лечения COVID-19 инфекции.

6-я группа – крапивница. Уртикарные высыпания могут быть предвестником инфицирования COVID-19 инфекцией или возникать вместе с ее ранними симптомами. Крапивница может также развиваться вследствие лекарственной непереносимости и являться одним из клинических проявлений токсикодермий.

7-я группа – искусственные поражения (трофические изменения тканей лица). Являются следствием вынужденного длительного пребывания больных в прон-позиции.

8-я группа – алопеции. Развиваются у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 инфекции. Характеризуются интенсивным выпадением волос по телогеновому типу и могут регистрироваться как во время заболевания, так и до 4 месяцев после выздоровления пациентов от COVID-19 инфекции.

## КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА НЕОПИАТНОГО АНАЛОГА ЛЕЙ-ЭНКЕФАЛИНА

Сазонова Е.Н.<sup>1,2</sup>, Гусев И.А.<sup>1</sup>, Малофей Ю.Б.<sup>1</sup>, Лебедько О.А.<sup>1,2</sup>

1. ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск
2. Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» - Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, г. Хабаровск

**Ключевые слова:** миокард, биологически активные пептиды, гипоксия

Неопиатный аналог лей-энкефалина (НАЛЭ: Phe – D-Ala – Gly – Phe – Leu – Arg) оказывает защитный эффект в отношении кардиальных последствий антенатальной гипоксии (Sazonova E.N. et al., 2019, 2020). Целью настоящего исследования было проанализировать реакцию сердца белых крыс, получавших в периоде новорожденности введение НАЛЭ, на острую гипоксию в отдаленные возрастные периоды.

Новорожденным белым крысам-самкам Вистар с 2 по 6 сутки жизни ежедневно внутрибрюшино вводили НАЛЭ в дозе 100 мкг/кг (группа «НАЛЭ»). Животным другой экспериментальной группы (группа «L-NAME+НАЛЭ») воздействие пептида осуществляли на фоне блокады синтазы оксида азота введением метилового эфира NG-нитро-L-аргинина (L-NAME) в дозе 50 мг/кг. Новорожденным крысам контрольной группы вводили эквивалентное количество растворителя – 0,9% NaCl. В возрасте 45-46 суток животные групп «НАЛЭ», «L-NAME+НАЛЭ» и 50% контрольных животных (группа «Гипоксия») были подвергнуты острой гипобарической гипоксии (парциальное давление кислорода –70 мм рт ст) в течение 4 часов. Через 48 часов после гипоксического воздействия животные были выведены из

эксперимента с иммуногистохимическим исследованием левого желудочка сердца. Группу «Контроль» составили животные, не подвергавшиеся каким-либо воздействиям.

В сердце крыс группы «Гипоксия» было выявлено выраженное возрастание, по сравнению с группой «Контроль», количества beclin-1(+) и p53(+) кардиомиоцитов (КМЦ), что свидетельствует об активации аутофагии и апоптоза в миокарде после гипоксического воздействия. У животных группы «НАЛЭ» гипоксия не вызвала возрастания p53(+) КМЦ; доля beclin-1(+) КМЦ превышала контрольный уровень, но была достоверно меньше показателя группы «Гипоксия». У животных группы «L-NAME+НАЛЭ» превышение доли p53(+) КМЦ, по сравнению с контрольным параметром, имело характер статистической тенденции; количество beclin-1(+) КМЦ не отличалось от показателя группы «Гипоксия».

Таким образом, неонатальное введение пептида НАЛЭ повышает устойчивость КМЦ белых крыс к последующему гипоксическому воздействию. В реализации кардиопротективного эффекта НАЛЭ вовлечена синтаза оксида азота.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00020.

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД 2021 ГОДА НА ПРИМЕНЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ И АНТИВОЗРАСТНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ 50 ЛЕТ

**Салама Жерар**

*Президент Международной Ассоциации медицинских исследований в области борьбы против старения, акушер-гинеколог-хирург, Франция*

Неоднократно выступая на конгрессах, проходящих как во Франции, так и по всему миру, и в частности, в Москве, я всегда оставался верен моим идеям и принципам, полагая, что борьба против старения и антивозрастные методы лечения не могут быть эффективными без применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) после 50 лет, а в 40 – 45 лет - гормональной подготовки к менопаузе.

В возрасте от 50 до 87 лет, а это почти половина жизни, вполне естественно и закономерно желание любого человека, будь то мужчина или женщина, иметь право на постепенное, мягкое старение, пребывая в хорошем здравии и насколько это возможно долго в приемлемых условиях жизни в физическом, моральном, сексуальном и эстетическом плане.

Вам должно быть неизвестно, что в течение долгого времени гормональные методы лечения менопаузы, а также их применение вне периода менопаузы, либо подвергались критике, либо совершенно и принципиально не использовались из-за исследований, которые противоречили друг другу, так как некоторые из них превозносили гормональную терапию, а другие считали ее опасной.

И особенно в России, где гормональное лечение всегда вызывало систематические и даже чрезмерные опасения.

Я всегда отстаивал эту позицию и продолжаю полагать, что лечение нарушений при менопаузе и пременопаузе необходимо, так же, как и

уважение желания женщин продолжать полноценную жизнь в любом возрасте.

Я также мобилизовал свои усилия в России посредством участия в конференциях, публикаций статей в прессе и книг, чтобы убедить врачей, а также общественность, принять принцип гормональной терапии, которая должна быть адаптирована индивидуально к каждой женщине, потому что не существует одинаково протекающей для всех менопаузы, а есть менопауза каждой отдельной женщины, которая требует индивидуального подхода.

Как вы знаете, существуют официальные противопоказания к гормональной терапии, о которых я подробно расскажу далее и которые касаются 5–10% женщин, но все остальные могут принимать заместительную гормональную терапию под строгим медицинским наблюдением с использованием методов, которые совершенствовались с течением времени и чьи риски сегодня сведены к минимуму, если сравнить их со значительной пользой, которую они приносят. И это - важный момент.

Любое лечение сопряжено с риском, наша повседневная жизнь также связана с рисками, и это не мешает нам жить. Что касается заместительной гормональной терапии, соотношение преимущества / риски значительно улучшилось в пользу гормонального лечения, начиная с 50-летнего возраста.

Перечень преимуществ значительный:

- Костная ткань: профилактика остеопороза
- Сердечно-сосудистая система: профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Сексуальные: улучшение либидо и смазки

- Психологические: 30% постменопаузальных депрессий вызваны гормональным дефицитом
- Комфорт: уменьшение бессонницы, хронической усталости, приливов и т. д.
- Эстетическая польза: улучшение состояния кожи и слизистой оболочки.

Действительно, в период менопаузы процесс старения кожи ускоряется и становится более заметным. Это выражается в том, что кожа истончается, теряет упругость и становится хрупкой, что приводит к появлению морщин. Сокращается число волокон коллагена и эластина, и они становятся менее эффективными. Обезвоживание усугубляется потерей гиалуроновой кислоты, а для некоторых видов кожи исчезновение женских гормонов оставляет поле свободным для мужских гормонов и появления акне. Время также позволило многим врачам и женщинам эволюционировать в этом процессе и меньше бояться гормональной терапии. За последние 10 лет ко мне обратилось значительное количество женщин с просьбой помочь им в их медицинском процессе и потребовать назначения гормонального лечения.

Сегодня можно провести различие между женщинами, проходящими лечение, и женщинами, не получающими лечения. Целью этой конференции для меня является возможность в 2021 году подвести итоги эффективности заместительной гормональной терапии, реального риска развития рака груди, чтобы прояснить наши идеи и продолжить убеждать женщин и медицинских работников этой страны.

В недавней публикации сообщается о росте заболеваемости раком молочной железы при менопаузальной гормональной терапии (ЗГТ). На основании 56 исследований, опубликованных с 1992 года и включавших

более 100 000 случаев рака, было показано повышение риска заболеваемости в связи с увеличением продолжительности гормональной

терапии и это вплоть до десяти лет после ее прекращения. По мнению авторов, пять лет заместительной гормональной терапии повысят риск рака молочной железы с увеличением абсолютного риска в возрасте 70 лет на 1 случай из 100 женщин, получавших лечение в возрасте 50 лет, что не очень существенно.

По ряду методологических причин эти данные также представляются крайне завышенными (отсутствие подробностей наблюдения за пациентками, опровержение результатов американских рандомизированных исследований, методология которых является «золотым стандартом» для оценки терапевтического эффекта, неиспользование данных очень большого французского контингента, показавших явную пользу, устаревшие исследования с препаратами, от которых со временем постепенно отказались, и т. д.).

Несомненно, риск развития рака молочной железы существует при применении заместительной гормональной терапии и увеличивается с продолжительностью ее использования. Речь здесь пойдет об амплитуде и продолжительности данного риска после прекращения лечения. Существенным вопросом является также польза от лечения, которая должна быть сопоставлена с риском развития рака. Тип терапии и индивидуальность организма ее принимающего, т. е. риски, характерные для каждого отдельного человека, могут менять уровень риска.

Оценка риска - процесс сложный. Он включает в себя совокупность многих факторов, приводящих к определенному эффекту. Например, риск попасть в автомобильную аварию зависит от водителя

автомобиля, других участников дорожного движения, особенностей местности, условий погоды, употребления алкоголя или наркотиков, качества автомобиля, использования телефона и т.д. Точно так же риск тяжелого заболевания или смерти от него зависит от возбудителя болезни, особенностей организма, в котором оно развивается, семейного анамнеза, скорости постановки диагноза, генетики, обуславливающей ответ на лечение, и т.д.

В эпидемиологических исследованиях требуется знать все факторы, которые могут влиять на возникновение и развитие заболевания, особенно при изучении такого многофакторного заболевания, как рак молочной железы. Все исследования показали, что риск развития рака молочной железы постепенно снижается после прекращения заместительной гормональной терапии, что говорит скорее о стимулирующем эффекте роста уже существующих поражений, нежели об эффекте возбудителя.

«Риск развития рака молочной железы является важным фактором при принятии решения о заместительной гормональной терапии, но не менее важным аспектом является качество жизни или снижение смертности среди женщин, прошедших лечение.»

Чтобы оценить ситуацию конкретного пациента, учесть его риски, его просьбы, врач должен опираться на эпидемиологические исследования, физиопатологические и биологические механизмы. И согласно как можно более глобальному видению и стремлению к целостному подходу в лечении, найти вместе с пациентом необходимое решение.

Стоит ли отказаться от гормональной терапии при менопаузе? Мы полагаем, что нет. Преимущества слишком велики. Различные метаанализы, основанные на рандомизированных исследованиях, показали, что женщины в возрасте от 50 до 60 лет, принимающие

заместительную гормональную терапию, умирают реже, а женщины с ранней менопаузой подвергаются гораздо большему риску умереть от сердечно-сосудистых заболеваний, если не будут под гормональной терапией! Риск развития рака молочной железы является важным фактором при принятии решения о лечении, но не менее важным фактором, как было сказано ранее, является качество жизни или снижение смертности среди женщин, проходящих лечение.

Регулярное медицинское наблюдение, биологические исследования, маммография и медицинская визуализация (МРТ) позволяют диагностировать рак молочной железы у женщин с гормональным лечением или без него, который обычно имеет хороший прогноз и медленное развитие.

Занятия спортом, отказ от алкоголя и поддержание нормального веса значительно снижают риск заболевания раком. Задача врача состоит в том, чтобы проинформировать женщину о степени ее риска и вместе с ней оценить пользу от заместительной гормональной терапии.

Мы все знаем о важности гормональной системы для человеческого организма, как мужского, так и женского, с особенностями у женщины на протяжении всей ее половой жизни. Влиянию гормонов подвержена любая функция нашего организма и каждый обмен веществ. И конечно, с изменениями у женщин в период полового созревания, во время беременности, а также примерно в 40 лет, в периоды менопаузы и постменопаузы. Задействованными оказываются все гормоны нашего организма: женские гормоны яичников, эстрадиол и прогестерон, а также гормоны щитовидной железы, Т3, Т4, ТГ, гормоны коры надпочечников, альдостерон, кортизол, тестостерон, ДГЭА-С и многие другие, например, инсулин, пролактин и т.д.

Эти гормоны регулируют все наши обменные процессы и клеточные функции, но это регулирование не является логичным и последовательным, поскольку оно варьирует в зависимости от каждой женщины.

Как известно, некоторые женщины имеют идеальный гормональный баланс, а другим всю жизнь мешает гормональная дисфункция. Поскольку мало того, чтобы гормоны циркулировали в крови в нужном количестве, они также должны быть использованы клетками, а именно клетками-мишенями. Внутри клеток действительно существуют гормональные рецепторы, которые захватывают, интегрируют и используют гормоны, циркулирующие в нашей крови.

Низкое качество гормональных рецепторов может вызвать в организме дефицит гормонов при их нормальной выработке. Аналогичным образом, рак молочной железы и рак яичников можно считать гормонозависимыми или негормонозависимыми, в зависимости от качества гормональных рецепторов, и они требуют в зависимости от этого разного лечения.

Современные научные знания позволяют нам сегодня определить у женщины состояние ее гормонального баланса, генетический профиль, состояние кишечной микробиоты, антиоксидантный статус, углеводный и липидный обмен, что уже позволяет выявить точное состояние пациентки. Но, кроме этого, изучается ее психологическое состояние, и прежде всего факторы риска развития женских раковых заболеваний, качество ее сна, вес или склонность к избыточному весу и ожирению, переносимость менопаузы и даже предполагаемая продолжительность жизни. Трудно преувеличить важность сочетания всех этих факторов, доступных врачам, благодаря точным лабораторным исследованиям.

Уже несколько лет я контактирую в России с местными врачами и консультирую женское население, и это позволило мне сделать довольно удивительные и интересные выводы. Если сравнивать западноевропейскую медицину с медициной российской, то очевидно, что наши научные знания совпадают.

Совершенно естественно, что и знания о физиологии, и методы лечения у нас одинаковые.

Но в России имеет место некая блокировка, своего рода убеждение, обусловленное очевидно культурным фактором, а именно, что любое гормональное лечение потенциально опасно. Это своего рода общая концепция, которую разделяют и работники медицины, и пациентки, хотя за последние годы она претерпела значительные изменения.

Все это вполне приемлемо, однако приводит к противоречию: с одной стороны, известно всё о физиологических процессах, гормональных нарушениях и их вредных последствиях, происходящих в период полового созревания, а также в периоды пременопаузы и менопаузы. Понятно всё, что необходимо сделать, чтобы сохранить хорошее здоровье и комфорт этих женщин, но, с другой стороны, очень часто ничего не предпринимается из-за страха перед опасностью, который укоренился в сознании.

Но внимание, это не означает, что все гормональные методы лечения безопасны. Необходимо количественно оценить потребности каждой пациентки, устранить все потенциальные опасности (семейный анамнез, наследственность, случаи заболевания раком в семье, сердечно-сосудистые проблемы в семье, текущие заболевания, в частности

заболевания кровеносной системы) и, конечно, определить минимальную и эффективную дозу лечения в течение определенного

---

срока для сохранения здоровья и предотвращения преждевременного старения в условиях полной безопасности.

Я понимаю, что данные слова могут шокировать некоторых врачей в этой стране, но что действительно двигает дело вперед, так это спрос самих женщин и их желание сохранить свое хорошее самочувствие, внешность и здоровье после 50 лет, что уже меняет сознание. И мы, врачи, должны это учитывать. Кроме того, страх преждевременного старения при отсутствии терапевтических решений обязательно приводит к резкому увеличению спроса на эстетическую хирургию у ещё молодых женщин, тогда как лучше предотвратить и медикаментозно лечить причины, а не последствия. Каждая женщина нуждается в индивидуальном лечении, идеально адаптированном к ее гормональному фону, к ее потребностям. Часто оказывается достаточным негормональное лечение, если его переносимость удовлетворительная или если есть противопоказания к гормональному лечению.

В наше время, когда комфорт, борьба со старением, внешность являются для большинства женщин важнейшими факторами, отсутствие подготовки к менопаузе, начиная с 40 лет, и отсутствие ведения самой менопаузы может привести к труднопереносимым побочным эффектам, таким как чрезмерный и быстрый набор веса, нарушения сна, необъяснимая усталость, сухость влагалища и сексуальные проблемы со снижением либидо, приливы, депрессивные состояния, которые могут стать помехой нормальной жизни, риск развития остеопороза, преждевременное старение кожи, - все это в случае отсутствия медицинской помощи.

Роль и обязанность врача - сопровождать этих женщин с помощью доступных нам методов лечения, (натуральный прогестерон,

---

эстрогены, витамин D, антиоксиданты, микроэлементы, регуляция микробиоты и т.д.). Учитывая продолжительность их жизни, женщины больше не согласны с тем, что мы ничего не делаем. Они требуют права на более долгую и здоровую жизнь, полноценную сексуальность, совершенную внешность и сохранение интеллектуальной активности.

Прежде чем изложить алгоритмы ведения женщин в возрасте 45–50 лет, я должен признать, что крупные медицинские исследования, проводимые в отношении опасности или безопасности гормонального лечения менопаузы, часто ставят врачей в тупик. Что известно нам сегодня в области лечения нарушений при менопаузе?

В исследовании, опубликованном в ноябре 2019 года, говорится, что при ежедневном приеме эстрадиола и прогестерона риск развития рака молочной железы практически равен нулю в течение первых пяти лет лечения, а затем увеличивается по прошествии этих 5 лет.

В действительности, принимая во внимание это последнее исследование от ноября 2019 года, следует считать, что лечение обычной дозой эстрадиола 2 мг в сутки безопасно в течение 5 лет, что достаточно для обеспечения эффективного перехода к менопаузе.

Кроме того, если назначить половину дозы эстрадиола, то есть 1 мг в сутки, трансдермальным путём (в форме крема или пластыря), то лечение можно продлить на несколько лет и значительно снизить риск развития рака молочной железы за счёт безопасной терапии. После прекращения гормонального лечения можно использовать негормональные препараты на основе сои, льна, шалфея, в сочетании с витаминами, микроэлементами и антиоксидантами.

Я считаю, и в этом суть моего сообщения в том, что, если уменьшить дозу эстрогена вдвое, до 1 миллиграмма в день, по-прежнему в сочетании с натуральным прогестероном (100 миллиграмм),

продолжительность лечения может быть увеличена до 10 лет без увеличения факторов риска. Мой опыт показывает, что эта доза, сокращённая на 50%, в достаточной степени компенсирует негативные последствия менопаузы и защищает большинство женщин от риска развития остеопороза. Наконец, я пришёл к выводу, что после 2 лет лечения мы можем получить тот же эффект при лечении 5 дней в неделю вместо 7 (с перерывом на выходные), что дополнительно снижает дозу гормонов на 20%.

Итак, нужны ли лечение менопаузы после 50 лет и ее профилактика, начиная с 45 лет?

Ответ - да, при условии регулярного и строгого медицинского наблюдения.

Начиная с 45 лет, это наблюдение должно включать ежегодно:

- полное клиническое обследование,
- исследование семейных и индивидуальных заболеваний,
- полное гормональное обследование: эстрадиол, прогестерон, ФСГ, ТГ, пролактин, инсулин,
- классический анализ крови: глюкоза, жиры,
- оценка пищевой непереносимости,
- исследование кишечной микробиоты, антиоксидантный баланс.

Каждые 2 года:

- маммография и ультразвуковое исследование молочных желез.

С 50-летнего возраста:

Каждый год:

- полное клиническое обследование,
- гормональный и общий анализ крови: углеводы, липиды и исследование свертываемости крови,
- цитологический мазок из шейки матки для выявления предраковых поражений с папилломавирусом или раковых образований,

- ультразвуковое исследование органов малого таза.

Каждые 2 года:

- маммография и ультразвуковое исследование молочных желез,
- исследование пищевой непереносимости, тяжелых металлов в крови, кишечной микробиоты, антиоксидантный статус.

Каждые 3 года:

- остеоденситометрия для профилактики остеопороза.

Благодаря подобному, легко реализуемому мониторингу, возможно контролировать состояние женщин и эффективно проводить лечение, а также улучшить врачебное наблюдение. Лечение в возрасте около 45 лет должно проводиться в зависимости от дефицита прогестерона, реже - эстрогена, во избежание дискомфорта от набора веса, возникновения целлюлита, предменструального синдрома, изменений настроения и появления первых признаков старения кожи на лице.

Следует отдавать предпочтение натуральному прогестерону от 10 до 15 дней в месяц во второй половине цикла. Лечение одним прогестероном не связано с каким-либо фактором риска и даже является защитой для молочных желез. Его необходимо сочетать с пищевыми добавками в небольших количествах в зависимости от баланса в организме, с пробиотиками, витаминами Е и С, омега-3 и селеном.

Внимание, пищевые добавки могут иметь противоположный эффект, даже вредный, если их принимать в слишком больших количествах в течение слишком длительного периода времени.

При менопаузе, подтвержденной гормональными исследованиями, назначение 17-бета-эстрадиола, предпочтительно через кожу в форме геля или пластыря, в минимальной дозе 1 мг в сутки, всегда необходимо сочетать с натуральным прогестероном в дозе 100 мг в сутки в форме таблеток или интравагинально. Женщины, перенесшие

гистерэктомию, могут использовать только эстрогены без прогестерона.

Необходимо систематически принимать витамин D, 2 капли в день либо ампулу каждые 3 месяца, а также селен, омега-3, спирулину, витамины А, С, Е, пептиды, антиоксиданты и пробиотики курсами по 2 месяца 3 раза в год.

Во всех случаях очень важно к этому добавить здоровое и сбалансированное питание и умеренную, но регулярную физическую активность.

В дополнение к этим методам терапии, в данный период жизни эстетическая медицина и уход за внешностью представляют большой интерес, так же, как и разнообразные методы антивозрастного ухода, подобные тем, что предлагаются в клинике RHANA, и которые, безусловно, являются мощным элементом для сохранения физического, морального и эстетического благополучия женщин старше 50 лет.

В заключение я бы хотел сказать, что помогать женщинам в эти порой сложные периоды их жизни - это совершенно нормально и обоснованно, особенно учитывая то, что сегодня в 50 лет по статистике впереди ожидают 35 лет жизни, и что в этой второй половине жизни физический, эстетический и интеллектуальный уровни должны быть максимально сохранены. И наш долг как врачей - сопровождать женщин на данном этапе и предоставлять им максимально эффективное и безопасное лечение.

## **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГИДРОЛИЗАТА ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА ЛАЕННЕКА У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ**

**Чернышев А.Л., Максимов В.А.**

В настоящее время во всем мире отмечается рост числа хронических заболеваний печени различной этиологии.

По результатам международного исследования, проведенного ВОЗ, смертность от цирроза печени за последние два десятилетия возросла на 50 млн. случаев. Причиной этого является широкое распространение вирусных гепатотропных заболеваний и, конечно же, чрезмерное употребление алкоголя. Алкогольный цирроз печени занимает восьмое место среди наиболее распространенных причин смертности в США и второе место по смертности среди заболеваний органов пищеварения в мире. В России положение не лучше.

По мнению профессора Минушкина О.Н. (2016 г.) «ЛАЕННЕК - единственный истинный печеночный протектор, потому, что в нем содержится фактор роста гепатоцитов. Фактор роста определяет своевременное рождение клетки и ее гибель. Все остальные протекторы принципиального отношения в протекции печеночных клеток не имеют. Они все действуют на том или ином уровне клетки печени».

Лечение ЛАЕННЕК'ом проводилось согласно «Инструкции по применению гидролизата человеческой плаценты при заболеваниях печени», утвержденной XVI съездом НОГР в 2016 году.

Все пациенты получали лечение амбулаторно, внутримышечно по 4 мл. по схеме 2-3 раза в неделю. Длительность лечения составляла от 24 до 96 недель.

Всего за период с сентября 2014 года по апрель 2017 года терапию с включением ЛАЕННЕКа получили 90 пациентов. Группа контроля составила - 20 пациентов с циррозом печени, но не получавших ЛАЕННЕК.

У больных был в основном компенсированный и субкомпенсированный ЦП. По сравнению с контролем в группе опыта быстрее устранялись клинические проявления цирроза: боли в области правого подреберья, уменьшался и исчезал асцит, устранялись симптомы билиарной недостаточности, исчезали признаки геморрагического диатеза, снижались трансаминазы, билирубин в крови, повышалась концентрация альбуминов. У 72(80%) пациентов опытной группы было отмечено значительное улучшение психоэмоционального состояния уже после первого месяца комплексной терапии. Снижение показателей плотности печеночной ткани значительно эффективней происходило в группе, получавшей лекарственный препарата ЛАЕННЕК.

В результате проведенного не интервенционного наблюдательного клинического исследования с включением в комплексную терапию ЦП лекарственного препарата ЛАЕННЕК нами сделаны следующие выводы:

1. Включение ЛАЕННЕК-терапии в комплексное лечение ЦП позволяет оказывать эффективное терапевтическое воздействие на все звенья патогенеза ЦП;
2. Включение ЛАЕННЕКА в комплексную терапию ЦП уменьшает количество случаев резистентности к лечению;
3. ЛАЕННЕК эффективен и безопасен в дозировках, рекомендованных инструкцией к применению. В ходе наблюдательного исследования не отмечено побочных эффектов и аллергических реакций на введение препарата.
4. Применение ЛАЕННЕК-терапии в комплексном лечении ЦП позволяет значительно увеличить сроки ремиссии пациентов с ЦП.

## **ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНОЕ СЛОВО**

Диброва Е.А.

Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова

### **Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!**

С большим интересом и вниманием мы следили за дискуссиями Форума. Как организатор я всегда испытываю особое волнение и в очередной раз убеждаюсь, что биомедицина сегодня объединяет самых ярких и компетентных экспертов и вызывает высочайший интерес у специалистов как в России, так и за рубежом. Без преувеличения, мы сегодня обсуждали самые перспективные решения и самые результативные кейсы.

Самый высокий уровень постановки задач – это результат стратегических выступлений на Форуме главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения России. Сегодня развитие биомедицины – это, безусловно, задача государственная и важнейшая для нашей страны. Нам важно быть конкурентоспособными в мире и использовать достижения биомедицинских технологий для людей. Сегодня мы объединили лучших экспертов и ключевые знания, и практики для каждого из вас.

На основе «обратной связи» первого Форума мы сегодня предоставили возможность разбора клинических случаев, сделали акцент на возможностях реабилитации. Важно, чтобы медицинское сообщество получило максимально целостную картину о технологиях биомедицины и полипептидной терапии.

Сегодня биомедицина и полипептидная терапия способны определить путь развития для медицинских организаций, помочь конкретным специалистам и тысячам их пациентов.

Благодарю всех участников Форума и желаю успехов в работе.

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ  
II МЕЖДУНАРОДНОГО МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО  
ФОРУМА  
«ПОЛИПЕПТИДНАЯ ТЕРАПИЯ: НОВЫЕ  
ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ РОССИИ»

Под общей редакцией Д.С. Бордина

ISBN 978-5-6047317-0-3

