DOI: https://doi.org/10.63769/3034-7459-2026-2-2-58-69

CC BY 4.0

О полимодальных эффектах полипептидной терапии*

О.А. Громова

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия

Аннотация

Представлены результаты оригинальных исследований состава, экспериментальных и клинических эффектов многокомпонентных полипептидных препаратов природного происхождения. Предложен комплексный подход к оценке сложного состава таких препаратов, включающий определение пептидов, аминокислот, химических элементов и витаминов. Применение данного подхода к анализу полипептидных препаратов позволило выделить препараты с наиболее стабильным составом. На примере стандартизированного гидролизата плаценты человека показано, как анализ пептидного состава позволяет формулировать молекулярные механизмы действия соответствующего препарата. Рассмотрены фармакологические эффекты использования стандартизированного гидролизата плаценты человека для полипептидной терапии заболеваний печени, вирусных заболеваний (COVID-19 и др.), заболеваний, сопровождающихся перегрузкой железом и гиперферритинемией, а также для геропротекции.

Ключевые слова: фармакология пептидов; масс-спектрометрия; анализ больших данных; микроэлемент; препараты на основе природного сырья.

Как цитировать: Громова О.А. О полимодальных эффектах полипептидной терапии // Фармакоинформатика и фармаконутрициология. Современный анализ данных 2026;2(2):58–69. DOI: https://doi.org/10.63769/3034-7459-2026-2-2-58-69

On the polymodal effects of polypeptide therapy

Olga A. Gromova

Computer Science and Control, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

The article presents the results of original studies on the composition and experimental and clinical effects of multicomponent polypeptide preparations of natural origin. A comprehensive approach to assessing the complex composition of such preparations is proposed, including the determination of peptides, amino acids, chemical elements, and vitamins. Application of this approach to the analysis of polypeptide preparations allowed us to identify preparations with the most stable composition. Using standardized human placental hydrolysate (HPH) as an example, it is demonstrated how peptide composition analysis enables the formulation of the molecular mechanisms of action of the corresponding preparation. The pharmacological effects of using a standardized HPH preparation for polypeptide therapy of liver diseases, viral diseases (COVID-19, etc.), diseases accompanied by iron overload and hyperferritinemia, and for geroprotection are discussed.

*По материалам доклада в Международном фонде развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова на секции медико-биологических наук отделения медицинских наук РАН (см. https://www.fondfilatova.ru/news/mezhdunarodnyy-fond-razvitiya-biomeditsinskikh-tekhnologiy-im-v-p-filatova-predstavil-doklad-9-fevra/).

*Based on a report presented at the V.P. Filatov International Foundation for the Development of Biomedical Technologies at the Biomedical Sciences Section of the Medical Sciences Department of the Russian Academy of Sciences (https://www.fondfilatova.ru/news/mezhdunarodnyy-fond-razvitiya-biomeditsinskikh-tekhnologiy-im-v-p-filatova-predstavil-doklad-9-fevra/).

Keywords: peptide pharmacology; mass spectrometry; big data analysis; trace element; preparations based on natural raw materials.

To cite this article: Gromova O.A. On the polymodal effects of polypeptide therapy. Pharmacoinformatics and pharmaconutritiology. Current trends in data analysis 2026;2(2):58–69. DOI: https://doi.org/10.63769/3034-7459-2026-2-2-58-69

Обоснование

Исследования фармакологии 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 свойств *отдельных пептидов* были получены пептидный антибиотик валиномицин, иммуностимуляторы глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид) и глутамил-цистеинил-глицин (глутоксим), ноотроп метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (семакс), препараты инсулина и многие другие.

Помимо исследования фармакологических свойств отдельных пептидов в отечественной науке развивалось и другое направление полипептидной терапии – *многокомпонентные пептидсодержащие экстракты (гидролизаты)* природного происхождения. Основоположником данного направления был академик АН СССР Владимир Петрович Филатов (1875–1956). В научной школе В.П. Филатова изучались эффекты гидролизатов плаценты человека (ГПЧ), пептидных экстрактов эпифиза, гипофиза, щитовидной железы, крови и других тканей. В рамках данного научного направления были разработаны ноотропные препараты кортексин (экстракт пептидов мозга крупного рогатого скота), церебролизин (экстракт мозга свиней), церебромедин (гидролизат тканей мозга телят и молодых свиней), тималин (гидролизат вилочковой железы крупного рогатого скота), солкосерил и актовегин (гидролизаты крови), раверон (на основе экстрактов предстательной железы), Лаеннек (на основе ГПЧ), многочисленные цитогены, цитомедины и др.

Основной проблемой получения эффективных и безопасных полипептидных препаратов из природного сырья является стандартизация состава получаемых гидролизатов. Помимо белков и пептидов эти природные гидролизаты содержат макро- и микроэлементы (www.trace-elements.ru), витамины и вещества с витаминной активностью, липиды. Поэтому получение максимально полной информации о составе пептидных гидролизатов стало возможно только после появления современных технологий масс-спектрометрических, хроматографических и протеомных исследований. В то же время адекватная обработка получаемых таким образом массивов данных стала возможной при использовании современных методов интеллектуального анализа больших данных, развиваемых в математической школе академика РАН Юрия Ивановича Журавлёва (www.bigdata-mining.ru, www.pharmacoinformatics.ru).

Действительно, как стандартизировать препарат, содержащий тысячи различных пептидов, по содержанию конкретных пептидов? Количественный анализ многокомпонентных пептидный смесей – одна из фундаментальных задач современной биохимии, приемлемых решений которой пока не найдено. Поэтому в инструкциях к многокомпонентным пептидным препаратам природного происхождения обычно приводится самая общая характеристика пептидного состава (например, диапазон молекулярных масс, общее количество белка и т. п.).

Помимо измерения показателей пептидного состава природных пептидных гидролизатов существуют и другие подходы к оценке степени стандартизации таких препаратов. В рамках настоящего цикла работ была разработана и апробирована концепция комплексного подхода к исследованиям состава полипептидных препаратов, включающего анализ пептидного, аминокислотного, микроэлементного и витаминного аспектов состава препаратов. Исследования состава 5 различных пептидных гидролизатов позволили выделить 2 полипептидных препарата, отличающихся наилучшими показателями стабильности состава: ноотропный препарат церебролизин и гепатопротекторный препарат на основе ГПЧ Лаеннек. Проведенные исследования показали, что эти 2 препарата отличаются:

- высокой степенью стандартизации содержания 68 элементов таблицы Д.И. Менделеева (различия между партиями одного препарата составляют в среднем 20 %), включая стабильное содержание биологически значимых элементов (цинка, магния и др.) и следовые количества токсических элементов (свинца, висмута, таллия и др.) [1, 2];
- стабильным содержанием витаминов группы В, С и других (отклонения порядка 25 %). Витамины легко распадаются в жестких условиях гидролиза, поэтому присутствие стабильных количеств витаминов является указанием на щадящий режим технологии производства гидролизатов (которая является коммерческой тайной) [3, 4];

- стабильным содержанием аминокислот, указывающим на стандартизацию гидролизатов по аминокислотному составу (отклонения менее 10 %) [5];
- устойчивым содержанием общего количества белков/пептидов и распределений молекулярных масс [6–8];
- воспроизводимыми результатами *de novo* секвенирования [9] легких пептидных фракций (до 2000 Да) в различных партиях гидролизатов [8, 10];
- нахождением в различных партиях гидролизатов пептидов, специфически таргетирующих определенные белки протеома человека [11–14].

Установление воспроизводимости результатов *de novo* секвенирования легких пептидных фракций (до 2 кДа) по различным партиям гидролизатов является одним из самых важных показателей качества стандартизации. Нахождение одного и того же пептида в различных образцах/партиях препарата косвенно указывает на стандартизацию пептидного состава. Мы разработали новый подход к *de novo* секвенированию, которое проводилось методами биоинформатики и топологического анализа хемографов (www.chemoinformatics.ru), развиваемыми в научной школе академика РАН Ю.И. Журавлёва [15–17]. В результате использования разработанных процедур *de novo* секвенирования в исследованных гидролизатах были обнаружены десятки тысяч олигопептидов, многие из которых воспроизводимо находились в различных образцах препаратов (в 90 % образцов, в 50 % образцов и т. д.).

В настоящей статье приведены наиболее значимые результаты исследования стандартизированного полипептидного препарата на основе ГПЧ (Лаеннек). Проведенные нами экспериментальные и клинические исследования подтвердили предполагаемые фармакологические эффекты полипептидных препаратов, которые не были очевидны. В частности, были предположены и подтверждены в эксперименте (1) эффекты ГПЧ на маркеры старения в культуре фибробластов человека и на увеличение продолжительности жизни *C. elegans*, (2) эффекты ГПЧ на снижение перегрузки железом (гемосидероза) в тканях печени, почек, мозга и сердца у крыс, (3) противовирусные эффекты против SARS-CoV-2, косвенно подтвержденные в клиническом исследовании пациентов с гиперферритинемией и высоким риском «цитокинового шторма».

Результаты исследования пептидного состава гидролизатов плаценты человека

Нами проведен анализ легкой пептидной фракции ГПЧ (до 2000 Да) посредством высокоточной масс-спектрометрии на приборе Q-Exactive (Thermo Scientific, Германия). Пептиды разделяли с использованием параллельной системы хроматографического разделения пептидов Ultimate 3000 RSLC nano system. Последовательности пептидов определяли с помощью стандартного программного обеспечения MASCOT (http://www.matrixscience.com) и посредством процедур *de novo* секвенирования, разработанных нами в рамках развития топологического анализа хемографов [16].

Результаты были частично опубликованы в работе [6]. С использованием стандартного программного обеспечения MASCOT были установлены аминокислотные последовательности 47 пептидов, в том числе:

- фрагмент альбумина DAHKSEVAHRFK, который в комплексе с ионами Cu^{2+} является аналогом антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы;
- пептидный фрагмент коллагена Iα2 GEAGAAGPAGPAGPR, который активирует рецепторы дискоидиновых доменов, обеспечивающих реконструкцию соединительной ткани кожи и суставов, а также поддерживает противоопухолевый иммунитет;
- пептид VADMHAPSIIFIDEIDAIGGK, который снижает избыточный воспалительный ответ и является неотъемлемым компонентом регенерации кожи;
- пептидный фрагмент TSLVQHQK белка типа «цинковый палец», который может обеспечивать высокую стабильность содержания цинка в препарате.

Процедура *de novo* секвенирования показала присутствие в составе препарата 18 096 пептидов с молекулярными массами до 1200 Да, причем 7550 из 18 096 идентифицированных пептидов были найдены в 50 % исследованных образцов препарата. Средняя длина пептида составила 6,5 ± 0,7 аминокислоты (95 % доверительный интервал 6–8).

Системно-биологический и биофизический анализы функций каждого из этих пептидов (в том числе с использованием международной номенклатуры Gene Ontology) позволили описать воздействие пептидных гидролизатов на уровне всего протеома (в том числе 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). Отдельные результаты анализа пептидного состава приведены в каждом из последующих разделов.

Исследования геропротекции гидролизатов плаценты человека на клетках и модельных животных

Мы изучили действия полипептидов на маркер старения *in vitro* (накопления β-галактозидазы

в фибробластах человека) и *in vivo* (гистоморфологические маркеры регенерации тканей кожи, печени и других органов). Добавление ГПЧ к клеткам фибробластов в разведении 1:321 500 (179 нг/мл) приводило к уменьшению уровня β-галактозидазы в фибробластах человека до 18,7 % (контроль – 26,6 %, разница – 7,9 %; $p = 0{,}01$ по тесту Данна), что соответствует торможению клеточного старения [18].

Экспериментальное исследование эффектов ГПЧ на заживление ран и ожогов у крыс (в дозе 0,2 мл/кг массы тела внутрибрюшинно, 5 раз в неделю, 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 секционных материалов 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 маркеры старения i*n vitro* и *in vivo* указывают на более интенсивные процессы репарации тканей и, следовательно, на геропротекторный эффект полипептидной терапии на клеточном уровне [19].

Было изучено влияние ГПЧ 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 ГПЧ – от 1:500 до 1:312 500. В условиях теплового стресса (t = 35 °C, 8 ч) выживаемость *C. elegans* в присутствии полипептидов была на 20–27 % выше по сравнению с контролем. В условиях продолжительного токсического и оксидативного стресса (100 мМ параквата, 120 ч) добавление Лаеннека в оптимальном разведении 1:62 500 увеличивало среднюю продолжительность жизни *C. elegans* от 24 до 120 ч. В условиях продолжительного оксидативного стресса (100 μM H_2O_2, 140 ч) добавление полипептидов увеличивало продолжительность жизни *C. elegans* от 22 до 100 ч [18].

Системно-биологический анализ пептидного состава ГПЧ Лаеннек позволил выделить 20 пептидов (табл. 1), для которых существуют обоснованные молекулярные механизмы их геропротекторного действия.

Таблица 1. *Пептиды Лаеннека, для которых существуют обоснованные молекулярные механизмы их геропротекторного действия*

Table 1. *Laennec peptides with evidence-supported geroprotective mechanisms of action*

Молекулярная масса пептида, г/моль Peptide molecular weight, g/mole	**Пептид Лаеннека** Laennec peptide	**Фрагмент белка** Protein fragment	**Ген** Gene	**Белок** Protein	**Функция белка** Protein function	**Аннотация пептида** Peptide annotation
455,7	LDVASE	LDVASE 24–29	*ADM*	Адреномедуллин Adrenomedullin	Вазодилаторный пептид Vasodilator peptide	Пропептид 22–41 Propeptide 22–41
773,4	PGPLGPL	PSPLGPL 361–367	*CSNK2A1*	Казеинкиназа IIα Casein kinase IIα	Рост и деление клетки Cell growth and division	Фосфорилирование thr-360, ser-362 CDK1 Phosphorylation of thr-360, ser-362 CDK1
522,8	TPAPLG	TPSPLG 360–365	*CSNK2A1*	Казеинкиназа IIα Casein kinase IIα	Рост и деление клетки Cell growth and division	Фосфорилирование thr-360, ser-362 CDK1 Phosphorylation of thr-360, ser-362 CDK1
547,8	PLGP-AGS	PLGPLAGS 363–370	*CSNK2A1*	Казеинкиназа IIα Casein kinase IIα	Рост и деление клетки Cell growth and division	Фосфорилирование ser-362, ser-370 CDK1 Phosphorylation of ser-362, ser-370 CDK1
634,3	LGGLAGS	LGPLAGS 364–370	*CSNK2A1*	Казеинкиназа IIα Casein kinase IIα	Рост и деление клетки Cell growth and division	Фосфорилирование ser-370 CDK1 Phosphorylation of ser-370 CDK1

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Молекулярная масса пептида, г/моль Peptide molecular weight, g/mole	**Пептид Лаеннека** Laennec peptide	**Фрагмент белка** Protein fragment	**Ген** Gene	**Белок** Protein	**Функция белка** Protein function	**Аннотация пептида** Peptide annotation
717,4	PGASTPV	PGGSTPV 340–346	*CSNK2A1*	Казеинкиназа IIα Casein kinase IIα	Рост и деление клетки Cell growth and division	Фосфорилирование thr-344 CDK1 Phosphorylation of thr-344 CDK1
522,3	LSGSSP	LSGSTP 2504–2509	*FRY*	Белок furry Furry protein	Деление клеток Cell division	Фосфорилирование thr-2508 CDK1 Phosphorylation of thr-2508 CDK1
401,7	SENALVA	SENSLVA 428–434	*GRB10*	Белок связывания рецепторов ростовых факторов 10 Growth factor receptor-bound protein 10	Рост и деление клетки Cell growth and division	Фосфорилирование ser-428 mTOR и PKB Phosphorylation of ser-428 mTOR and PKB
449,3	AYLSSPL	AYLSSPL 373–379	*IKBKG*	Модулятор NF-κB NF-κB modulator	Регуляция провоспалительного фактора NF-κB Regulation of pro-inflammatory NF-κB factor	Фосфорилирование ser-376 IKK-β Phosphorylation of ser-376 IKK-β
545,3	LFSPLAL	LSSPLAL 375–381	*IKBKG*	Модулятор NF-κB NF-κB modulator	Регуляция провоспалительного фактора NF-κB Regulation of pro-inflammatory NF-κB factor	Фосфорилирование ser-376 IKK-β Phosphorylation of ser-376 IKK-β
562,3	SNPLAL	SSPLAL 376–381	*IKBKG*	Модулятор NF-κB NF-κB modulator	Регуляция провоспалительного фактора NF-κB Regulation of pro-inflammatory NF-κB factor	Фосфорилирование ser-376 IKK-β Phosphorylation of ser-376 IKK-β
613,3	HVLEFAL	HVLE–AL 54–59	*MAF1*	Репрессор РНК-полимеразы III RNA polymerase III repressor	Транскрипция Transcription	Фосфорилирование thr-60 mTOR Phosphorylation of thr-60 mTOR
556,3	ELLQTG	ELLETG 159–164	*PENK*	Проэнкефалин A Proenkephalin A	Восприятие боли и реакции на стресс Pain sensation and stress reaction	Пептид 143–183 Peptide 143–183
558,4	LENSSDL	LANSSDL 150–156	*PENK*	Проэнкефалин A Proenkephalin A	Восприятие боли и реакции на стресс Pain sensation and stress reaction	Пептид 143–183 Peptide 143–183

Окончание табл. 1
End of table 1

Молекулярная масса пептида, г/моль Peptide molecular weight, g/mole	**Пептид Лаеннека** Laennec peptide	**Фрагмент белка** Protein fragment	**Ген** Gene	**Белок** Protein	**Функция белка** Protein function	**Аннотация пептида** Peptide annotation
430,3	AHYGGF	YGGFM 136–140	*PENK*	Проэнкефалин А Proenkephalin A	Восприятие боли и реакции на стресс Pain sensation and stress reaction	Met-энкефалин Met-enkephalin
439,7	QHAYGGF	YGGFL 230–234	*PENK*	Проэнкефалин А Proenkephalin A	Восприятие боли и реакции на стресс Pain sensation and stress reaction	Leu-энкефалин Leu-enkephalin
553,8	QAAGPA	QAASPA 383–388	*PTPN1*	Тирозинпротеин-фосфатаза 1 Tyrosine phosphatase 1	Отклик на нарушения свертывания белков Response to protein folding abnormalities	Фосфорилирование ser-386 CDK1 Phosphorylation of ser-386 CDK1
567,3	PGHTPV	PPHTPV 370–375	*RB1*	Ретинобластомальный белок 1 Retinoblastoma protein 1	Рост и деление клетки Cell growth and division	Фосфорилирование thr-373 CDK1 Phosphorylation of thr-373 CDK1
485,8	YYGTSAG	YYGTSSG 446–452	*RUNX2*	Фактор транскрипции Runt-2 Transcription factor Runt-2	Дифференциация клеток Cell differentiation	Фосфорилирование ser-451 CDK1 Phosphorylation of ser-451 CDK1
505,3	PGGLYA	PGGVYA 57–62	*VIM*	Виментин Vimentin	Стабилизация цитоскелета клетки Stabilization of cellular cytoskeleton	Фосфорилирование ser-56 CDK5 и CDK1 Phosphorylation of ser-56 CDK5 and CDK1
449,3	TF-PGPQ	TFSPGPQ 929–935	*WWC1*	Белок KIBRA KIBRA protein	Регуляция апоптоза Regulation of apoptosis	Фосфорилирование thr-929, ser-931 CDK1 Phosphorylation of thr-929, ser-931 CDK1

Примечание. *Строки таблицы упорядочены в соответствии с аббревиатурами генов.*
Note. *Table rows are ordered by gene abbreviations.*

Эти пептиды Лаеннека могут быть разделены на 4 группы:

- пептиды, участвующие в опосредовании реакции организма на стресс (фрагменты проэнкефалина А);
- пептиды-ингибиторы таргетного белка CDK1, регулирующего интенсивность деления клеток;
- пептиды-ингибиторы IKK-β, способствующие снижению системного воспаления;
- пептиды-ингибиторы mTOR – одного из центральных таргетных белков, изучаемых при поиске геропротекторных препаратов.

Ингибирование циклинзависимой киназы 1 (ген *CDK1*) пептидами PGPLGPL, TPAPLG, PLGPAGS, LGGLAGS, PGASTPV, QAAGPA и др., схожий с фрагментом тирозинпротеинфосфатазы 1, пептидный фрагмент виментина (PGGLYA) и др., тормозит формирование центросом, на которых происходит инициация

митоза. Ингибиторы CDK1 действуют как противоопухолевые средства и способствуют увеличению продолжительности жизни клетки [20].

Ингибирование IKK-β (киназы ингибитора фактора NF-κB) пептидами ГПЧ AYLSSPL, LFSPLAL, SNPLAL будет тормозить воспаление, аутоиммунные реакции, развитие опухолей, т. е. снижать уровень хронического воспаления и повышать сохранность клеток различных тканей.

Пептиды Лаеннека HVLEFAL и SENALVA могут **ингибировать протеинкиназу mTOR** – один из центральных регуляторов метаболизма, роста и выживаемости клеток в ответ на действие факторов роста, нутриенты и стресс. Геропротективный эффект ингибирования mTORC1 основан в первую очередь на активации процесса аутофагии, т. е. переработки лизосомами внутриклеточных загрязнений (дисфункциональные белки, в том числе гликированные белки, липофусцин и др.), накопление которых ускоряет процессы старения. В круглых червях *C. elegans* и у мушек-дрозофил ингибирование mTORC1 увеличивало продолжительность жизни на 40–50 % [21].

Воздействие гидролизатов плаценты человека на перегрузку железом

Нарушения обмена железа сопровождают заболевания печени, нейродегенеративные патологии, болезни суставов и легких (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 замещение ее фибротической.

Эффекты ГПЧ при гемосидерозе оценивались нами: (1) в эксперименте у крыс на модели хронической перегрузки железом и (2) у пациентов с гемахроматозом 2-го типа, у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Модель перегрузки железом у крыс воспроизводилась посредством применения сульфата железа или железа в составе полимальтозного комплекса путем зондирования в течение 2 мес. Нарушения функции печени и почек были более выражены при использовании сульфата железа. Полипептидная терапия противодействовала накоплению гемосидерина в печени, почках и головном мозге [22].

Применение полипептидной терапии посредством ГПЧ при неалкогольной жировой болезни печени и гемахроматозе 2-го типа приводило к снижению повышенных уровней ферритина: в среднем по выборке концентрации ферритина снижались от 190 ± 55 до 121 ± 32 мкг/л. Гистологическое исследование биоптатов печени, взятых у пациентов с тяжелыми поражениями печени, указало на существенное снижение содержания гемосидерина в биоптатах в динамике лечения [23].

В составе ГПЧ Лаеннек были идентифицированы пептиды, потенциально важные для элиминации избыточных отложений железа в тканях. Регулируя уровни гепцидина, основного гормона гомеостаза железа, снижая синтез ферритина, а также проявляя противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, эти пептиды способствуют устранению нарушений обмена железа. Эти пептиды можно разделить на 3 группы: 1) хелаторы ионов железа; 2) гормоноподобные пептиды; 3) пептиды-ингибиторы специфических таргетных белков (табл. 2) [24].

Таблица 2. *Пептиды Лаеннека, ассоциированные с регулировкой гомеостаза железа*

Table 2. *Laennec peptides associated with regulation of iron homeostasis*

Молекулярная масса пептида, дальтон Peptide molecular weight, Dalton	Пептид Лаеннека Laennec peptide	Фрагмент белка протеома Proteome protein fragment	Ген Gene	Белок протеома Proteome protein	Роль пептида Peptide role
690,68	PAGAPQV	PAGAPHQV	*KDM3A*	Лизин-специфическая деметилаза 3A Lysine-specific demethylase 2A	Хелатор Fe^{3+} Fe^{3+} chelator
562,317	VCTNLG	VCTHLG	*UQCRFS1*	Цитохром b-c1, митохондриальный Cytochrome b-c1, mitochondrial	Хелатор Fe^{3+} Fe^{3+} chelator
570,34	ALHAQY	ALHALY	*STEAP3*	Металлоредуктаза STEAP3 STEAP3 metalloreductase	Хелатор Fe^{3+} Fe^{3+} chelator
561,779	NEGLPV	HEGLPV	*PLOD2*	Проколлаген-лизин-2-оксоглутарат 5-диоксигеназа Procollagen-lysine 2-oxoglutarate 5-dioxygenase	Хелатор Fe^{3+} Fe^{3+} chelator
445,76	VTLDGG	ITLDGG	*MELTF*	Меланотрансферрин Melanotransferrin	Хелатор Fe^{3+} Fe^{3+} chelator

Окончание табл. 2
End of table 2

Молекулярная масса пептида, дальтон Peptide molecular weight, Dalton	**Пептид Лаеннека** Laennec peptide	**Фрагмент белка протеома** Proteome protein fragment	**Ген** Gene	**Белок протеома** Proteome protein	**Роль пептида** Peptide role
445,76	VTLDGG	VTLDGG	*LTF*	Лактотрансферрин Lactotransferrin	Хелатор Fe^{3+} Fe^{3+} chelator
445,76	VTLDGGL	VTLDAGL	*TF*	Серотрансферрин Serotransferrin	Хелатор Fe^{3+} Fe^{3+} chelator
598,81	VVYPWTE	VVYPWTQ	*HBB*	Бета-субъединица гемоглобина Hemoglobin beta subunit	Геморфин – переработка гемового железа Hemorphin – recycling of heme iron
598,316	VVYPWT	VVYPWT	*HBB*	Бета-субъединица гемоглобина Hemoglobin beta subunit	Геморфин Hemorphin
506,811	NLTVLSLP	NLTILSLP	*CCNF*	Циклин-FOS FOS cyclin	Ингибирование **CUL1** **CUL1** inhibition
598,809	VYPFGE	VYSFGE	*TMPRSS6*	Трансмембранная сериновая протеаза Transmembrane serine protease	Ингибирование гемоювелина **HFE2** Hemojuvelin **HFE2** inhibition
557,36	VAALNS	IAALNS	*TMPRSS6*	Трансмембранная сериновая протеаза Transmembrane serine protease	Ингибирование **HFE2** **HFE2** inhibition
556,28	SLLQLTG	SLLQITG	*MED1*	Транскрипционный медиатор РНК-полимеразы I Transcription mediator of RNA polymerase I	Активация рецептора **RXRA** **RXRA** receptor activation
572,33	LELDSSD	LELDDSD	*PPARA*	Рецептор альфа, активируемый пролифераторами пероксисом Peroxisome proliferator-activated receptor alpha	Активация **RXRA** **RXRA** activation
750,84	GAGLPL	GSGLPL	*TGFBR1*	TGF-бета рецептор 1 TGF-beta receptor 1	Ингибирование **FKBP1A** **FKBP1A** inhibition
615,814	LPLLVQ	LPLLVQ	*TGFBR1*	TGF-бета рецептор 1 TGF-beta receptor 1	Ингибирование **FKBP1A** **FKBP1A** inhibition
506,811	NLTVLSLP	NLTILSLP	*CCNF*	Циклин-FOS Cyclin-FOS	Ингибирование **SKP1** и **CUL1** **SKP1** and **CUL1** inhibition
507,8	MVGSVV	MVGGVV	*APP*	Белок-предшественник амилоида А4 Amyloid A4 protein precursor	Ингибирование **гамма-секретазы** **Gamma secretase** inhibition

Примечание. *Белки упорядочены по 3 группам (хелаторы ионов железа, гормоноподобные пептиды, пептиды-ингибиторы таргетных белков). Приведены аминокислотные последовательности пептидов, закодированные в общепринятом 20-буквенном формате. Названия таргетных белков выделены жирным шрифтом.*
Note. *Proteins are arranged into 3 groups (iron ion chelators, hormone-like peptides, peptides-inhibitors of target proteins). Amino acid sequences of the peptides in the common 20-letter format are presented. Names of target proteins are shown in bold.*

В составе препарата найдены несколько гормоноподобных пептидных фрагментов, которые участвуют в регуляции гомеостаза железа. Геморфины и спинорфины – эндогенные опиоидные пептиды, оказывающие антиноцицептивное действие, регулирующие артериальное давление, проявляющие комплекс противовоспалительных, антипролиферативных и иммуномодулирующих эффектов, ускоряющие процесс переработки гемоглобина. Кроме того, в составе препарата были идентифицированы пептиды-ингибиторы и пептиды-активаторы специфических таргетных белков, важных для регуляции гомеостаза железа. Модулирование активности этих таргетных белков способствует, в частности, повышению уровней гепсидина (основного гормона гомеостаза железа) и снижению синтеза ферритина посредством ингибирования пептидами ГПЧ белкового комплекса убиквитинлигазы SKP1-CUL1-RBX1-FBXL5, регулирующего распад железо-регуляторных белков IRP1, IRP2. Ингибирование белков SKP1 и CUL1 пептидом NLTVLSLP будет тормозить протеолиз IRP2 и, соответственно, ингибировать синтез ферритина [24].

Заметим, что гиперферритинемия является важным прогностическим маркером состояния пациентов с COVID-19, так как ферритин – не только белок, депонирующий железо, но и белок острой фазы воспаления. При среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 отмечаются повышенные уровни сывороточного ферритина (>120 мкг/л у женщин и >250 мкг/л у мужчин), особенно у пациентов, коморбидных по сахарному диабету 2-го типа, с неалкогольной жировой болезнью печени, страдающих гемахроматозом и другими заболеваниями печени. Ферритин является так называемым двойным маркером, так как повышение уровней ферритина может указывать и на воспаление, и на нарушение гомеостаза железа.

Применение гидролизатов плаценты человека в составе комплексной терапии пациентов с COVID-19 в сочетании с гиперферритинемией

Инфекция COVID-19 ассоциирована не только с нарушениями дыхательной системы, но и с дисфункцией других систем органов, включая 1) повышение уровней маркеров дисфункции печени (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), альбумина, билирубина); 2) наличие симтоматики со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея); 3) нарушения профиля свертываемости крови (в том числе повышение уровня D-димера) и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови [3]; 4) «цитокиновый шторм» – лавинообразное нарастание уровней многих маркеров воспаления (ИЛ-1β, ИЛ-6, С-реактивного белка, ФНО-α, интерферона γ, ферритина и др.).

На сегодняшний день каждое из этих осложнений требует применения отдельных препаратов, что приводит к неизбежной полипрагмазии и увеличению нагрузки на печень. Полипептидный препарат ГПЧ Лаеннек (код АТХ: A05BA. Препараты для лечения заболеваний печени) характеризуется разнонаправленностью терапевтического действия, высокой степенью фармацевтической стандартизации, поэтому может использоваться для комплексной терапии коронавирусной инфекции. По нозологической классификации Лаеннек предназначен пациентам с заболеваниями печени (K76.9. Болезнь печени неуточненная; K70.0. Алкогольная жировая дистрофия печени; K76.0. Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках), вирусными инфекциями (B00.9. Герпетическая инфекция неуточненная) и заболеваниями, характеризующимися повышенным фоном воспаления, в том числе аллергического (L20. Атопический дерматит). Соответственно, Лаеннек обладает потенциалом для компенсации перечисленных дисфункций органов, характерных для COVID-19.

В составе препарата Лаеннек найдены пептиды-ингибиторы белка IKK-β, способствующие снижению системного воспаления за счет ингибирования каскада NF-κB, значительное количество иммуномодулирующего элемента цинка (который необходим для активации врожденных систем противовирусной защиты при COVID-19). Клинический опыт применения Лаеннека указывает на нормализацию уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО-α и значительное снижение уровней ферментов АСТ, АЛТ [25]. Противовоспалительное действие Лаеннека может эффективно тормозить и профилактировать формирование опасного «цитокинового шторма» у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

В составе Лаеннека найдены 14 пептидов, характеризующихся противовирусными эффектами на всех стадиях жизненного цикла ДНК- и РНК-вирусов. Пептиды Лаеннека могут тормозить активацию вирусов (специфическое ингибирование белка HCFC1), слияние вирусной оболочки с плазматической мембраной на стадии инфицирования вирусом клетки-хозяина (ингибирование белка CD4), репликацию вируса (ингибирование белка CTBP1), созревание вириона (ингибирование белков CRM1, VPS4B, TPR, пролин изомеразы), отпочкование вирусных частиц от клеточной мембраны (ингибирование белка NEDD4) [11].

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечаются повышенные уровни ферритина, ассоциированные с высокой летальностью. Повышение уровней ферритина может указывает не только на воспаление, но и на нарушения гомеостаза железа (в том числе в печени). В эксперименте и в клинической практике показано, что препарат Лаеннек устраняет хроничес-

кую перегрузку железом (гемосидероз), снижает повреждение гепатоцитов и предотвращает формирование отложений железа в печени и других органах [22]. Также продемонстрированы кардиопротекторное действие Лаеннека на модели адреналинового повреждения сердца и увеличение антиоксидантного ресурса крови [25].

Таким образом, включение Лаеннека в комплексную терапию пациентов с тяжелым течением COVID-19 может существенно облегчить состояние пациентов и снизить смертность. Применение полипептидной терапии у 14 пациентов с COVID-19 приводило к положительной клинической динамике: повышению сатурации крови, снижению выраженности одышки и объема повреждения легких по данным компьютерной томографии, повышению относительного содержания лимфоцитов (+8 %; $p = 0,04$), нормализации маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ) и креатинина, снижению уровней ферритина (у мужчин на –282 мкг/л, у женщин на –80 мкг/л; $p = 0,039$). Все пациенты, получавшие препарат, через 3–15 дней после начала применения препарата были выписаны с отрицательным результатом полимеразной цепной реакции на вирус SARS-CoV-2. В контрольной группе 3 из 14 пациентов скончались, у остальных отмечена медленная динамика снижения высоких значений ферритина либо ее отсутствие, а у 6 пациентов наблюдалось нарастание уровня ферритина в крови [26, 27].

Заключение

Рассмотрены результаты фундаментальных и клинических исследований многокомпонентных стандартизированных полипептидных препаратов, направленных на раскрытие молекулярных, клеточных и системных механизмов полипептидной терапии, а также на разработку новых медико-биологических технологий, использующих полипептидную терапию для оптимизации комплексных методов лечения широкого спектра социально значимых заболеваний. Развитие идей научной школы академика В.П. Филатова, имеющей значительное практическое значение и поддержанной учеными на международном уровне, в рамках новых технологий протеомики, интеллектуального анализа данных и системной биологии указывает на перспективы расширения понимания полипептидной терапии, ее безопасность, эффективность и полифункциональность для лечения социально значимых заболеваний.

Дополнительная информация / Additional information

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.
Funding source. The author declares that there was no external funding for the preparation of this publication.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Disclosure of interests. The author declares that she has no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Authors' contribution. Author confirms that her authorship complies with the international ICMJE criteria.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.
Generative artificial intelligence statement. No generative artificial intelligence technologies were used in the creation of this article

Список литературы / References

1. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тогузов Р.Т., Волков А.Ю. Элементный состав нейропротекторов природного происхождения. Новости медицины и фармации. Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum 2010;(316):23.
Torshin I.Yu., Gromova O.A., Toguzov R.T., Volkov A.Yu. Elemental composition of neuroprotectors of natural origin. News of medicine and pharmacy. Nevrologiya i revmatologiya. Prilozheniye k zhurnalu Consilium Medicum = Neurology and Rheumatology. Supplement to the journal Consilium Medicum 2010;(316):23. (In Russ.).
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю. и др. Препарат лаеннек: элементный состав и фармакологическое действие. Пластическая хирургия и косметология 2011;(2):327–33.
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Volkov A.Yu. et al. The drug Laennec: elemental composition and pharmacological action. Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya = Plastic Surgery and Cosmetology 2011;(2):327–33. (In Russ.).
3. Громова О.А., Красных Л.М., Гусев Е.И., Никонов А.А. Витаминная активность Церебролизина. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005;105(5):59–61.
Gromova O.A., Krasnykh L.M., Gusev E.I., Nikonov A.A. Vitamin activity of Cerebrolysin. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. C.C. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2005;105(5):59–61. (In Russ.).
4. Громова О.А., Гилельс А.В., Торшин И.Ю. и др. Экспериментальный анализ витаминного состава препарата «Лаеннек». Вестник эстетической медицины 2013;12(3):80–7.
Gromova O.A., Gilels A.V., Torshin I.Yu. et al. Experimental analysis of the vitamin composition of the drug "Laennek". Vestnik esteticheskoy meditsiny = Bulletin of Aesthetic Medicine 2013;12(3):80–7. (In Russ.).

5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И. и др. Молекулярные механизмы воздействия аминокислот в составе церебролизина на нейротрансмиссию. Нейротрофические и нейропротективные эффекты аминокислот. Трудный пациент 2010;8(4):25–31.
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gusev E.I. et al. Molecular mechanisms of the effect of amino acids in the composition of Cerebrolysin on neurotransmission. Neurotrophic and neuroprotective effects of amino acids. Trudnyy patsiyent = Difficult Patient 2010;8(4):25–31. (In Russ.).
6. Торшин И.Ю., Згода В.Г., Громова О.А. и др. Анализ легкой пептидной фракции Лаеннека методами современной протеомики. Фармакокинетика и фармакодинамика 2016;(4):42–53.
Torshin I.Yu., Zgoda V.G., Gromova O.A. et al. Analysis of the light peptide fraction of Laennec by modern proteomics methods. Farmakokinetika i farmokodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 2016;(4):42–53. (In Russ.).
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Пептидный состав церебролизина как основа молекулярных механизмов действия и клинической эффективности препарата. Современная терапия в психиатрии и неврологии 2014;2:27–36.
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gogoleva I.V. Peptide composition of Cerebrolysin as the basis for molecular mechanisms of action and clinical efficacy of the drug. Sovremennaya terapiya v psikhiatrii i nevrologii = Modern Therapy in Psychiatry and Neurology 2014;2:27–36. (In Russ.).
8. Громова О.А. Возможности Laennec-терапии в метаболической детоксикации организма. В кн.: Медицина молодая. Сборник тезисов II Междисциплинарного форума. М., 2023. С. 59–61. Доступно по: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54222718
Gromova O.A. Possibilities of Laennec therapy in metabolic detoxification of the body". In: Young medicine. Abstracts from the II Interdisciplinary Forum. Moscow, 2023. Pp. 59–61. Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54222718 (In Russ.).
9. Торшин И., Волков А., Гилельс А. и др. Пептидный состав препарата плаценты человека «Лаеннек» и молекулярные механизмы его воздействия на организм человека. Эстетическая медицина 2013;12(1).
Torshin A., Volkov A., Gilels N. et al. Peptide composition of the human placenta preparation "Laennek" and the molecular mechanisms of its effects on the human body. Esteticheskaya meditsina = Aesthetic Medicine 2013;12(1). (In Russ.).
10. Иванов М.В. Высокопроизводительный хромато-масс-спектрометрический анализ смесей протеолитическнх пептидов. Дис. ... к.ф.-м.н. М., 2018.
Ivanov,M.V. High-performance chromatographic mass spectrometric analysis of proteolytic peptide mixtures. Dis. ... Candidate of Physical and Mathematical Sciences. Moscow, 2018. (In Russ.).
11. Торшин И.Ю., Громова О.А., Диброва Е.А. и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек, потенцирующие его антивирусные эффекты в лечении атопического дерматита герпетической инфекции. Российский аллергологический журнал 2018;15(1–1):82–90.
Torshin I.Yu., Gromova O.A., Dibrova E.A. et al. Peptides in the composition of the drug Laennec, potentiating its antiviral effects in the treatment of atopic dermatitis herpes infection. Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergology 2018;15(1–1):82–90. (In Russ.).
12. Торшин И.Ю., Громова О.А., Згода В.Г. и др. О пептидах Церебролизина, способствующих нормотимии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019;119(12):69–75. DOI: 10.17116/jnevro201911912169
Torshin I.Yu., Gromova O.A., Zgoda V.G. et al. On Cerebrolysin peptides that promote normothymia. S Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. C.C. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2019;119(12):69–75. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201911912169
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Згода В.Г. и др. Геропротективные свойства нейропротективных и нейротрофических пептидов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2020;12(1):61–7. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-61-67
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zgoda V.G. et al. Geroprotective properties of neuroprotective and neurotrophic peptides. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2020;12(1):61–7. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-61-67]
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Лазебник Л.Б. Ферритин как биомаркер полиорганной патологии: противовоспалительные и антиоксидантные пептиды стандартизированного гидролизата плаценты человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2024;228(8):113–22. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-113-122
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G., Lazebnik L.B. Ferritin as a biomarker of multiple organ pathology: anti-infl ammatory and antioxidant peptides of standardized human placenta hydrolysate. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology 2024;228(8):113–22. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-113-122
15. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. Patt Recognit Image Anal 2014;24:11–23. DOI: 10.1134/S1054661814010209
16. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs: Part 2. Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. Patt Recognit Image Anal 2014;24:196–208. DOI: 10.1134/S1054661814020151
17. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. Patt Recognit Image Anal 2019;29(4):654–67. DOI: 10.1134/S1054661819040175
18. Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. Ферритин как биомаркер старения: геропротекторные пептиды стандартизированного гидролизата плаценты человека. Терапевтический архив 2024;96(8):76–85. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202811
Gromova O.A., Torshin I.Yu, Chuchalin A.G. Ferritin as a biomarker of aging: geroprotective peptides of standardized human placental hydrolysate. Terapevticheskii Arkhiv 2024;96(8):76–85. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202811
19. Леонов С.В., Марусич Е.И., Громова О.А. и др. Антивозрастной эффект гидролизата плаценты человека. Доказательный стандарт. Терапия 2017;4(14):130–8.
Leonov S.V., Marusich E.I., Gromova O.A. et al. Anti-aging effect of human placenta hydrolysate. Evidence-based standard. Therapiya = Therapy 2017;4(14):130–8. (In Russ.).
20. Balakrishnan A., Vyas A., Deshpande K., Vyas D. Pharmacological cyclin dependent kinase inhibitors: Implications for colorectal cancer. World J Gastroenterol 2016;22(7):2159–64. DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2159
21. Mendoza M.C., Er E.E., Blenis J. The Ras-ERK and PI3K-mTOR pathways: cross-talk and compensation. Trends Biochem Sci 2011;36(6):320–8. DOI: 10.1016/j.tibs.2011.03.006
22. Назаренко О.А., Громова О.А., Гришина Т.Р. и др. Коррекция Лаеннеком хронической перегрузки железом печени, почек и головного мозга. Фармакокинетика и фармакодинамика 2017;(2):39–44.
Nazarenko O.A., Gromova O.A., Grishina T.R. et al. Correction of chronic iron overload in the liver, kidneys, and brain with Laennec. Farmakokinetika i farmokodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 2017;(2):39–44. (In Russ.).
23. Громова О.А., Торшин И.Ю., Минушкин О.Н. и др. Об эффективности и молекулярных механизмах действия препарата «Лаеннек» в лечении патологических состояний печени, свя-

занных с отложением железа в печени. Медицинский журнал «Дело Жизни» 2015;1(1):44–51.
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Minushkin O.N. et al. On the efficacy and molecular mechanisms of action of the drug "LAENNEK" in the treatment of pathological liver conditions associated with iron deposition in the liver. Meditsinskiy zhurnal "Delo Zhizni" = Medical Journal "Delo Zhizni" 2015;1(1):44–51. (In Russ.).

24. Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А. и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек, способствующие устранению гиперферритинемии и перегрузки железом. Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология 2020;13(4):68–80.
DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.070
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Maksimov V.A. et al. Peptides in the drug Laennec that help eliminate hyperferritinemia and iron overload. Farmakoekonomika. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology 2020;13(4):68–80. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.070
25. Торшин И.Ю., Громова О.А. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019;170(10):79–89.
DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89
Torshin I.Yu., Gromova O.A. World experience in the use of human placenta hydrolysates in therapy. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology 2019;170(10):79–89. (In Russ.).
DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89
26. Торшин И.Ю., Громова О.А. Микронутриенты против коронавирусов. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 112 с.
Torshin I.Yu., Gromova O.A. Micronutrients against coronaviruses. Ed.: A.G. Chuchalina. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 112 p. (In Russ.).
27. Максимов В.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. и др. Эффективность и безопасность полипептидного препарата (Лаеннек) в терапии COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2020;(6):55–63.
DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63
Maksimov V.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G. et al. Efficacy and safety of a polypeptide drug (Laennec) in the treatment of COVID-19. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology 2020;(6):55–63. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63

Об авторе / Author' info

Громова Ольга Алексеевна, д-р мед. наук, профессор;
Olga A. Gromova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-7663-710X; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Рукопись получена: 15.05.2026. **Рукопись одобрена:** 29.06.2026. **Опубликована онлайн:** 10.10.2026.
Submitted: 15.05.2026. **Accepted:** 29.06.2026. **Published online:** 10.10.2026.