

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63

Эффективность и безопасность полипептидного препарата (Лаеннек) в терапии COVID-19*

Максимов В. А.¹, Торшин И. Ю.^{2,3}, Чучалин А. Г.⁴, Ткачева О. Н.⁵, Стражеско И. Д.⁵, Громова О. А.^{2,3}

¹ ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва, Россия

² ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия

³ Центр хранения и анализа больших данных, МГУ, Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

⁵ Российский геронтологический научно-клинический центр при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

The effectiveness and safety of a polypeptide drug (Laennec) for the treatment of COVID-19*

V. A. Maksimov¹, I. Yu. Torshin^{2,3}, A. G. Chuchalin⁴, O. N. Tkacheva⁵, I. D. Strazhesko⁵, O. A. Gromova^{2,3}

¹ FGBOU DPO RMAPO Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² FIC IU RAS, Moscow, Russia

³ Center for Big Data Storage and Analysis, Moscow State University, Moscow, Russia

⁴ FGAOU IN RNIMU them. N.I. Pirogova of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

⁵ Russian Gerontological Scientific and Clinical Center at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Для цитирования: Максимов В. А., Торшин И. Ю., Чучалин А. Г., Ткачева О. Н., Стражеско И. Д., Громова О. А. Эффективность и безопасность полипептидного препарата (Лаеннек) в терапии COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;178(6): 55–63.

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63

For citation: Maksimov V. A., Torshin I. Yu., Chuchalin A. G., Tkacheva O. N., Strazhesko I. D., Gromova O. A. The effectiveness and safety of a polypeptide drug (Laennec) for the treatment of COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;178(6): 55–63. (In Russ.)

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63

Максимов Валерий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры диетологии и нутрициологии, гастроэнтеролог
Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., с.н.с.

Чучалин Александр Григорьевич, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета, пульмонолог

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, директор научно-клинического центра, главный внештатный гериатр Минздрава России

Стражеско Ирина Дмитриевна, Заместитель директора по трансляционной медицине, заведующая Лабораторией трансляционных исследований в геронтологии, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, проф., в.н.с., научный руководитель Института Фармакоинформатики; Ведущий научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных,

✉ *Corresponding author:*

Громова Ольга Алексеевна
Olga A. Gromova
unesco.gromova@gmail.com

Valeriy A. Maksimov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Dietetics and Nutritionology; *ORCID: 0000-0003-4120-1071* **Ivan Yu. Torshin**, candidate of physical and mathematical sciences, candidate of chemical sciences, senior researcher Institute of Pharmacoinformatics; *Scopus Author ID: 7003300274, RSCI SPIN code: 1375-1114, Author ID: 54104, ORCID: 0000-0002-2659-7998, WOS ID: C-7683-2018* **Torshin**

Alexander G. Chuchalin, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, pulmonologist; *ORCID: 0000-0002-5070-5450*

Olga N. Tkacheva, MD, professor, director of Clinical Center; chief freelance geriatrician of the Ministry of Health of Russia; *ORCID: 0000-0002-4193-688X*

Irina D. Strazhesko, Deputy Director for Translational Medicine, Head of the Laboratory for Translational Research in Gerontology, Candidate of Medical Sciences, Cardiologist; *ORCID: 0000-0002-3657-0676*

Olga A. Gromova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Senior Researcher, Scientific Director of the Institute of Pharmacoinformatics; Leading researcher at the Center for Big Data Storage and Analysis; *RSCI SPIN-code: 6317-9833, AuthorID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812, ORCID: 0000-0002-7663-710X, WOS ID J-4946-2017*

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

Резюме

Гиперферритинемия у пациентов с COVID-19 ассоциирована с дисфункцией печени и с повышенным риском «цитокинового шторма». Полипептидный препарат Лаеннек (6 мл на 350 мл 0.9% р-ра NaCl, в/в, кап. первые 3 дня, с 4 дня — 6 мл на 250 мл 0.9% р-ра NaCl) применялся у 14 пациентов (возраст 39–86 лет, 6 мужчин, 8 женщин) с длительным, застойным течением COVID-19 в качестве гепатопротектора и иммуномодулятора в составе комплексной терапии (согласно Временным методическим рекомендациям МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)») до достижения устойчивой ремиссии. Пациенты в контрольной группе (n=14) получали только комплексную терапию, рекомендованную МЗ РФ. Применение Лаеннека приводило к положительной клинической динамике: снижению уровней ферритина (у мужчин на –282 мкг/л, у женщин на –80 мкг/л, $P=0.039$), увеличению оксигенации крови до диапазона физиологической нормы ($P=0.0029$), снижению объема повреждения легких по данным КТ (в среднем, —10%, $P=0.0027$), повышению относительного содержания лимфоцитов (+8%, $P=0.04$), нормализации маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ), креатинина, а также систолического АД ($P<0.05$). Все пациенты, получавшие Лаеннек, выздоровели в течение 3–15 дней после начала применения препарата и были выписаны с отрицательным ПЦР-тестом на вирус SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19, ферритинемия, коморбидные состояния, Лаеннек.

Summary

Hyperferritinemia in patients with COVID-19 is associated with liver dysfunction and an increased risk of the “cytokine storm”. The polypeptide preparation Laennec (6 ml per 350 ml of 0.9% NaCl solution, iv, cap. The first 3 days, from 4 days — 6 ml per 250 ml of 0.9% NaCl solution) was used in 14 patients (age 39–86 years old, 6 men, 8 women) with a long, stagnant course of COVID-19 as a hepatoprotector and immunomodulator as part of complex therapy until a stable remission is achieved. Patients in the control group (n = 14) received only standard therapy. The use of Laennec led to positive clinical dynamics: a decrease in ferritin levels (in men by –282 mcg / l, in women by –80 mcg / l, $P = 0.039$), an increase in blood oxygenation to the normal range ($P = 0.0029$), and a decrease in the area of damage lung according to CT data (on average, —10%, $P = 0.0027$), an increase in the relative content of lymphocytes (+ 8%, $P = 0.04$), normalization of markers of liver dysfunction (AST, ALT), creatinine and systolic blood pressure ($P < 0.05$). All patients treated with Laennec recovered within 3–15 days after the start of the drug and were discharged with a negative test for the SARS-CoV-2 virus.

Keywords: COVID-19, ferritinemia, comorbid conditions, Laennec.

Введение

Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, характеризуется мультиорганными повреждениями легких, печени, почек, сердца и других органов [1–4]. При COVID-19 отмечается нарушение профиля свертываемости крови [1], повышение уровней маркеров АСТ, АЛТ, билирубина, ферритина [2], наличие симптоматики со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея), повышенные уровни маркеров воспаления ИЛ-1β, ИЛ-6, С-реактивный белок (С-РБ), фактора некроза опухолей (ФНО-α), гамма-интерферона (ИФН-γ), ферритина [3]. Повышенные уровни маркеров воспаления указывают на высокий риск «цитокинового шторма», который приводит к развитию респираторного дистресс-синдрома и сепсису [5].

Прогностическим биомаркером состояния пациентов с COVID-19 является уровень ферритина в сыворотке крови. Ферритин – белок острой фазы воспаления – шарообразный белок-переносчик железа, основная функция которого состоит во внутриклеточном депонировании ионов железа. В составе ферритина печени, селезенки, костного мозга, и мышечной ткани хранится до 30% всего железа в организме, т.е. около 2 гр. В норме уровни ферритина в сыворотке крови составляют 10–120 мкг/л у женщин и 20–250 мкг/л у мужчин. Повышенные уровни ферритина в крови связаны

не только с нарушениями накопления железа в организме (гемохроматоз и др.), но и являются индикатором острого воспаления, возникающего вследствие нарушения функции печени, аутоиммунных или опухолевых заболеваний, тяжелого течения респираторных заболеваний.

Особое внимание к гиперферритинемии обусловлено формированием гемоаутофагально-го лимфоцитогистиоцитарного синдрома при COVID-19. Мета-анализ 18 исследований пациентов с COVID-19 (n=2984), данные о которых включили информацию по 33 биомаркерам, подтвердил, что наиболее информативными предикторами тяжелого течения коронавирусной инфекции являлись концентрации ИЛ-6, ИЛ-10 и ферритина в сыворотке крови [6].

Повышенные уровни ферритина, как правило, встречаются у пациентов с хроническими коморбидными патологиями (артериальная гипертензия, АГ, сахарный диабет, СД2, ишемическая болезнь сердца, ИБС и др.) [7] и ассоциированы с повышенной смертностью от COVID-19. У пациентов с АГ или СД2 уровни ферритина более 750 мкг/л являются независимым предиктором смертности [8]. Анализ смертности пациентов с инфекцией COVID-19, протекающей на фоне АГ, СД2 или ИБС показал, что смертность была

ассоциирована со сниженными уровнями лимфоцитов ($P < 0.001$) и с повышенными уровнями нейтрофилов ($P < 0.001$), тропонина I ($P < 0.001$), ИЛ-6 ($P < 0.001$), ИЛ-10 ($P < 0.001$) и ферритина (более 700 мкг/л, $P = 0.050$) [9].

Повышенные уровни ферритина при COVID-19 могут быть обусловлены цитолизом эритроцитов и других форменных элементов крови. Например, эритроциты содержат достаточно большие количества ферритина (20–30% от содержания в сыровотке) [10]. При COVID-19 и других пневмониях происходит гемолиз эритроцитов в сосудах легких, в результате чего концентрация ферритина резко возрастает.

Концентрация ферритина в крови также является важным маркером эффективности терапии тяжелых форм COVID-19. Как правило, при использовании стандартной терапии повышенные уровни ферритина существенно не снижаются в процессе лечения. Например, при использовании терапии COVID-19, разработанной коллегами из КНР, отмечено снижение ИЛ-6, ФНО α , СР-Б, ИЛ-8, ИЛ-10, но не концентраций ферритина в сыворотке [11].

Таким образом, пациенты с гиперферритинемией характеризуются повышенным риском тяжелого течения COVID-19 и смертности. Поэтому, выбор препарата для лечения пациентов с COVID-19 на фоне гиперферритинемии имеет принципиальное значение для снижения смертности

и, в последующем, для улучшения результатов реабилитации. Отметим, что противовирусные препараты, зачастую, гепатотоксичны, не способствуют устранению гиперферритинемии.

Полипептидный препарат Лаеннек является иммуномодулятором (АТХ L03 Иммуностимуляторы) и гепатопротектором (АТХ A05BA), предотвращает гибель гепатоцитов и других паренхимальных клеток. По ноозологической классификации Лаеннек (МКБ-10) 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), *вирусных инфекций* (B00.9 Герпетическая инфекция неуточненная) и заболеваний, характеризующихся *повышенным фоном воспаления, в т.ч. аллергического* (L20 Атопический дерматит) [12]. Соответственно, Лаеннек обладает существенным потенциалом для лечения компенсации инфекции COVID-19, протекающей на фоне хронического воспаления.

В настоящей работе было апробировано применение Лаеннека у пациентов среднего и пожилого возраста с затяжным течением COVID-19 на фоне гиперферритинемии, повышенного уровня воспаления, дисфункции печени и с высокой коморбидной нагрузкой (хронические заболевания найдены у 79% пациентов). Пациенты находились под наблюдением в апреле-мае 2020 года.

Материалы и методы

В COVID-центре, развернутом на базе Российского геронтологического научно-клинического центра (РГНКЦ), проведено наблюдение за пациентами с инфекцией COVID-19 ($n = 28$, 39–86 лет, 12 мужчин, 16 женщин), протекающей на фоне дисфункции печени и гиперферритинемии. У 8 из 28 пациентов (29%) отмечался сахарный диабет 2-го типа (СД2), у 12 пациентов (43%) страдали атеросклерозом и ишемической болезнью сердца (ИБС). У одного пациента установлен псориаз, у другой пациентки – склеродермия. Все пациенты получали комплексную терапию в соответствии с 5-й версией методических рекомендаций МЗ РФ от 08.04.2020. Общий и биохимический анализы крови проводились с использованием стандартных методик; ферритин определялся спектрофотометрически, методом иммуноферментного анализа.

Оценку состояния тяжести пациентов проводили посредством компьютерной томографии (КТ). У пациентов были зарегистрированы двухсторонние изменения с преимущественным поражением нижних долей (более 3-х очагов уплотнения по типу «матовое стекло» с максимальным диаметром < 3 см, в сочетании с очагами консолидации). По данным КТ оценивалась общая площадь повреждений (0–100%) и степень повреждения в баллах (0–5 баллов). Степень повреждения вычислялась как среднее по каждой из пяти долей легких (1 балл – вовлечено $< 5\%$ ткани, 2–5% – 25%; 3–26% – 49%; 4–50% – 75%; 5 – $> 75\%$).

Пациенты были госпитализированы на 5–10-й день от начала заболевания, что соответствует

стадии прогрессирования (5–8 дни заболевания) и пиковой стадии COVID-19 (10–13 дни заболевания). По данным КТ, стадия прогрессирования характеризовалась увеличением распространенности симптома матового стекла, локальных ретикулярных изменений и появлением очагов консолидации. На пиковой стадии на КТ отмечалось формирование перилобулярных уплотнений.

14 пациентам был назначен полипептидный препарат Лаеннек (пр-во Japan BioProducts Co. Ltd., регистрационное удостоверение МЗ РФ П № 013851/01), зарегистрированный в России в качестве гепатопротектора и иммуномодулятора. В зависимости от тяжести состояния пациента, Лаеннек применялся от 3-х до 10 суток (первые 3 суток – 6 мл на 350 мл 0.9% р-ра NaCl, в/в, кап. с 4 дня – 6 мл на 250 мл 0.9% р-ра NaCl ежедневно). Пациенты выписывались после достижения устойчивой ремиссии (в соответствии с комплексной оценкой общего состояния с учетом данных биохимии крови, кислородного статуса крови, в стадии разрешения пневмонита по КТ).

Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия χ^2 -квадрат,

Т-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни и теста Стьюдента. Использовалась прикладная программа STATISTICA 10.0 и электронные таблицы Microsoft Excel. Помимо стандартных методов статистики, в ходе исследования были исполь-

зованы современные методы интеллектуального анализа данных, в т. ч. метод анализа метрических ступеней в пространстве параметров, метод метрических карт [13] и методы прогнозирования числовых целевых переменных [14, 15].

Результаты и обсуждение

Обследованные пациенты характеризовались выраженной дисфункцией печени (средние значения АЛТ 113 ± 121 ед/л, АСТ 90.8 ± 87.8 ед/л) и гиперферритинемией: ферритин у мужчин составил $480\text{--}1072$ мкг/л (при норме $20\text{--}250$ мкг/л), ферритин у женщин составил $274.7\text{--}493$ мкг/л для мужчин (при норме $10\text{--}120$ мкг/л). Наличие гиперферритинемии сопровождалось повышенными уровнями С-РБ $15\text{--}52.6$ мг/л и относительным содержанием лимфоцитов менее 25% у 71% пациентов, что соответствует высокому риску цитокинового шторма.

С первого дня заболевания все пациенты отмечали жалобы отсутствие аппетита, нарастающую, непреодолимую слабость, не исчезающую после сна, потливость, боли в мышцах. У всех пациентов отмечены потеря обоняния, кашель со скудной мокротой, признаки конъюнктивита. При осмотре

отмечалась одышка в покое, усиливающаяся при нагрузке (ходьба, подъем по лестнице). Пациенты были малоактивны, у них быстро наступало общее утомление. У пациентов отмечалась повышенная температура ($37\text{--}39$ градусов в течение 2–5 суток), бледность кожных покровов, учащенное дыхание. Полусидячее положение облегчало дыхание.

При поступлении в стационар у пациентов отмечалось учащенное дыхание ($28\text{--}30$ раз/мин), сниженная оксигенация крови ($\text{SpO}_2 < 90\%$), сниженное парциальное давление кислорода ($\text{PaO}_2 < 60$ мм. рт. ст.), сниженное систолическое артериальное давление (сАД, менее 100 мм рт. ст.). Шести пациентам из 28 потребовалось применение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), остальные пациенты получали высокопоточную назальную оксигенацию.

Результаты применения Лаеннека

У всех пациентов ($n=28$) было отмечено затяжное течение COVID-19: не отмечено какой-либо положительной динамики в течение 5–7 дней после поступления в стационар. Все пациенты получали комплексную терапию, рекомендованную МЗ РФ. Описанная группа пациентов была рандомизирована на группу применения Лаеннека ($n=14$) и контроль ($n=14$).

В группе контроля (только комплексная терапия по рекомендациям МЗ РФ), на фоне стабилизации состояния пациентов, не было отмечено достоверной положительной динамики по таким лабораторным параметрам как ферритин, С-РБ, АСТ и АЛТ ($P > 0.05$ по тесту Стьюдента и ранговому критерию) и по данным КТ.

В группе пациентов, получавших стандартную терапию и Лаеннек, установлена достоверная по-

ложительная клиническая динамика, включающая достоверное снижение концентраций ферритина, увеличение оксигенации крови до диапазона нормы, снижение площади повреждения легких по данным КТ, повышение процента лимфоцитов, нормализацию маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ), а также нормализацию креатинина и систолического АД (все $P < 0.05$). Все пациенты, получавшие препарат, достигли устойчивой ремиссии в течение 3–15 дней после начала применения Лаеннека и были выписаны с отрицательным тестом на SARS-CoV-2 под наблюдением врача по месту жительства для дальнейшей реабилитации. Особенно важно обратить внимание на тот факт, что при терапии Лаеннеком этой категории больных не было ни одного смертельного исхода. В то же время, в группе контроля 3 пациента умерли ($P=0.067$).

Снижение уровней маркеров воспаления

Терапия Лаеннеком пациентов с COVID-19 привела к достоверному снижению уровней ферритина и других маркеров воспаления (Рис. 1А – на цветной вклейке в журнал). Достоверные улучшения этих параметров наблюдались как во всей группе пациентов, получавших Лаеннек, так и в подгруппах мужчин и женщин. В среднем по всей группе ферритин снижался от 603 ± 205 мкг/л до 390 ± 124 мкг/л ($P=0.039$). При этом, достоверное снижение среднего уровня ферритина наблюдалось и у мужчин (от 790 ± 249 мкг/л до 462 ± 145 мкг/л, $P=0.033$), и у женщин (от 372 ± 86 мкг/л до 244 ± 140 мкг/л, $P=0.034$). Как было отмечено ранее, в группе контроля не наблюдалось положительной динамики по ферритину.

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечаются повышенные уровни ферритина, ассо-

циированные с высоким риском смертности от инфекции [5, 16]. У пациентов с COVID-19 уровни ферритина резко возрастают и вследствие острого воспаления, и вследствие массовой гибели эритроцитов, при которой образуется т.н. «катаболический ферритин». При проведении биохимического анализа крови невозможно отличить «провоспалительный» ферритин от «катаболического». Тем не менее, общий ферритин является эффективным маркером тяжести коронавирусной инфекции: у пациентов с легким течением COVID-19 отмечаются более низкие уровни ферритина в сыворотке крови (в среднем, на -398 мкг/л, $P < 0.001$) [6, 17]. В настоящем исследовании установлено достоверное снижение концентрации общего ферритина в динамике лечения (у мужчин – на -282 мкг/л, у женщин – на -80 мкг/л), что соответ-

ствовало снижению острого воспаления и цитолиза эритроцитов.

В настоящем исследовании уровни С-реактивного белка, являющегося белком острой фазы воспаления, снижались от 23.1 ± 18.9 мг/л до 9.0 ± 6.8 мг/л ($P=0.014$, см. Рис. 1А). Концентрация С-РБ повышается у большинства пациентов с COVID-19 и является предиктором тяжелого течения инфекции [18]. Мета-анализ, включивший 16 исследований пациентов с COVID-19 ($n=3962$) подтвердил, что для пациентов с менее тяжелым течением заболевания характерны более низкие уровни С-РБ (-41.8 мг/л, $P<0.001$) и других маркеров воспаления (ИЛ-6, СОЭ, ферритин) [6].

Хотя в настоящем исследовании уровни С-РБ после окончания терапии Лаеннеком не пришли в норму и у 4 из 14 пациентов достигли значений

всего 5 мг/л, медианное значение С-РБ (6 мг/мл) существенно приблизилось к референсному интервалу по сравнению с исходным медианным значением (14.2 мг/мл).

Также отметим, что очень высокие исходные значения С-РБ у всех участников настоящего исследования (23.1 ± 18.9 мг/л при норме 0–5 мг/л, уровни более 5 мг/л найдены у 86% пациентов) не только свидетельствуют о чрезвычайной активности воспалительного процесса, но и указывают на повышенную склонность обследованных пациентов к образованию микротромбов в микрососудистой сети легких и в других тканях. Соответственно, снижение С-РБ в ходе терапии до 9.0 ± 6.8 мг/л ($P=0.014$) указывает и на угасание цитокинового шторма, и на снижение риска тромботических осложнений COVID-19.

О молекулярных механизмах реализации противовоспалительного действия Лаеннека

Клинический опыт указывает на снижение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α и значительное снижение уровней ферментов АСТ, АЛТ в ходе терапии Лаеннеком различных патологий печени [12]. В настоящем исследовании показана эффективность Лаеннека для снижения повышенных уровней ферритина и С-РБ при COVID-19. Исследования состава Лаеннека указали на наличие в препарате коротких пептидных фрагментов (4–10 аминокислот, молекулярная масса не более 1 кДа), способствующих снижению системного воспаления: пептидов-ингибиторов таргетных белков ИКК- β /NF- κ B [3] и ряда других киназ.

Заметим, что исследования таргетных ингибиторов киназы человека (т.е. совокупности всех ферментов-киназ, которые таргетно фосфорилируют остатки серина, треонина или тирозина в определенных сигнальных белках) являются одним из наиболее перспективных подходов для дизайна новых лекарств [19]. Ингибиторы киназ

апробируются для торможения цитокинового шторма при COVID-19 [20].

В частности, пептиды Лаеннека AYLSSPL (соответствует остаткам AYLSSPL 373–379 белка IKBKG), LFSPLAL (LSSPLAL 375–381 белка IKBKG) и SNPLAL (SSPLAL 376–381 белка IKBKG) являются таргетными пептидами фермента ИКК- β (киназа ингибитора фактора NF- κ B). ИКК- β активирует провоспалительный транскрипционный фактор NF- κ B, избыточная активность которого стимулируется цитокинами ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ассоциирована с хроническим воспалением. Повышенная экспрессия генов ферритина FTH1 и FTL сочетается с гиперактивацией сигнального пути NF- κ B [21]. Ингибирование активности ИКК- β пептидами LFSPLAL, AYLSSPL и др. (Рис. 2А) будет приводить к инактивации провоспалительного фактора NF- κ B и, следовательно, к снижению уровня хронического воспаления и повышению сохранности клеток различных тканей.

Восстановление пула лимфоцитов в результате применения Лаеннека

В группе пациентов, получавших Лаеннек, относительное содержание лимфоцитов (LYM%), указывающее на состояние противовирусного иммунитета, достоверно повышалось от $20.0 \pm 10.9\%$ до $27.8 \pm 11.6\%$ к концу лечения ($P=0.042$, Рис. 1А). До начала лечения значения LYM% более 25% (нижняя граница референсного интервала) были отмечены только у 3 из 14 пациентов, а после лечения – у 9 пациентов (О.Ш. 0.15, 95% ДИ 0.03–0.81, $P=0.022$ по тесту χ^2).

Повышенные уровни С-РБ, лейкоцитопения и лимфоцитопения – важные особенности течения COVID-19 [22]. Варианты течения COVID-19, сопровождающиеся снижением содержания лимфоцитов в крови, соответствуют повышенному риску затяжного течения заболевания и снижению темпов реабилитации. И наоборот, восстановление пула лимфоцитов в крови соответствует активации противовирусной защиты организма.

Масс-спектрометрический анализ показал, что в Лаеннеке присутствует цинк, который стимулирует белки интерфероновой защиты организма от одноцепочечных РНК вирусов, к которым

относится и SARS-CoV-2 [3]. Кроме того, в составе Лаеннека найдены 14 пептидов с противовирусными эффектами, реализующимися на всех этапах жизненного цикла ДНК/РНК вирусов [23]. Пептиды Лаеннека могут тормозить

- активацию вирусов внутри клетки (специфическое ингибирование клеточного белка HCFC1);
- слияние вирусной оболочки с плазматической мембраной на стадии инфицирования вирусом клетки-хозяина (ингибирование клеточного 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).

Таким образом, повышение процентного содержания лимфоцитов может быть связано с противовирусным действием пептидов и цинка в составе Лаеннека.

Снижение маркеров функции печени в динамике лечения Лаеннеком

Применение Лаеннека привело к достоверным улучшениям маркеров функции печени АЛТ и АСТ (Рис. 1А). Исходно, повышенные уровни АСТ (более 40 ед/л) отмечены у всех 14 пациентов, а после лечения – только у 7 пациентов (О.Ш. 0.07, 95% ДИ 0.007–0.70, $P=0.0091$). В среднем по группе, уровни АСТ снижались от 121.3 ± 102.5 ед/л до 45.7 ± 15.7 ед/л ($P=0.050$).

Уровни АЛТ снижались от 164 ± 155 ед/л до 49 ± 28 ед/л ($P=0.049$). При этом, повышенные уровни АЛТ (более 41 ед/л) отмечены у 13 из 14 пациентов на момент начала терапии и у 8 пациентов после применения Лаеннека (ОШ 0.10, 95% ДИ 0.01–1.00, $P=0.029$).

На фоне COVID-19 часто отмечается повышение уровней АСТ, АЛТ, билирубина и снижение уровня альбумина [2] и выраженные нарушения коагуляционного профиля крови (в т.ч. повышение уровней D-димера и продуктов деградации фибрина) [1], что ассоциировано с более высоким риском смертности. Различная патология печени отмечается у 24–37% пациентов с COVID-19 [24].

В настоящем исследовании, дисфункция печени наблюдалась у всех пациентов (повышены уровни

АСТ, АЛТ и ферритина). Применение Лаеннека приводило к достоверному снижению АСТ и АЛТ у всех пациентов, причем интервалы норм АСТ/АЛТ были достигнуты у половины пациентов. Данный результат вполне ожидаем, т.к. Лаеннек является гепатопротектором (АТХ А05ВА). В эксперименте и в клинической практике показано, что препарат устраняет гемосидероз (хроническую перегрузку железом) печени, снижает повреждение гепатоцитов [12]. Молекулярные механизмы регенераторного действия Лаеннека на различные ткани приведены ниже.

Помимо улучшения функции печени, Лаеннек способствовал снижению нарушений функции почек: в среднем по группе, креатинин снижался от 105.3 ± 87.8 мкмоль/л до 20.5 ± 9.2 мкмоль/л ($P=0.049$). Креатинин является биомаркером состояния системы почечной фильтрации и его повышенные уровни указывают на ухудшение фильтрационной функции почек [25]. У 27–44% пациентов с COVID-19 отмечено нарушение функции почек (протеинурия, гематурия); острая почечная недостаточность является важным фактором риска смертности пациентов с COVID-19 [26].

Нормализация дыхательной функции

Снижению маркеров воспаления и нормализации функции печени на фоне применения Лаеннека соответствовала положительная клиническая динамика состояния легких. У пациентов отмечено увеличение оксигенации крови по данным пульсоксиметрии (SpO_2), снижение степени и площади поражения легких по КТ (Рис. 1Б); пациенты отмечали снижение одышки, облегчение дыхания, меньше предъявляли жалоб на повышенную утомляемость.

Терапия Лаеннеком приводила к повышению степени оксигенации крови SpO_2 от $91.4 \pm 4.6\%$ до $96.2 \pm 3.2\%$ ($P=0.0029$). Значения SpO_2 менее 95%, соответствующие дыхательной недостаточности, отмечены у 11 пациентов до начала терапии и только у 3 пациентов после терапии, что соответствует 13-кратному снижению риска дыхательной недостаточности (О.Ш. 0.07, 95% ДИ 0.01–0.45, $P=0.0025$). Заметим, что уже со 2-го дня терапии Лаеннеком было отмечено достоверное снижение частоты дыхания с 18.9 ± 2.4 раз/мин до 17.5 ± 1.2 раз/мин ($P=0.029$); у пациентов улучшился сон, повысилось настроение.

Улучшение оксигенации крови сопровождалось снижением степени поражения легких по данным КТ (снижение балла от 3.35 ± 0.50 до 2.71 ± 0.61 , $P=0.0027$) и снижением площади поражения легких по данным КТ от $73.4 \pm 17.2\%$ до $63.1 \pm 13.9\%$ ($P=0.047$). На фоне объективного улучшения дыхательной функции отмечено и снижение жалоб пациентов на непреодолимую слабость: до начала терапии на общую слабость жаловались 9 пациентов, после терапии – только 2 пациента (11-кратное снижение риска, О.Ш. 0.09, 95% ДИ 0.01–0.59, $P=0.0068$).

Повышение оксигенации крови ($SpO_2 > 95\%$) в динамике лечения Лаеннеком у 11 из 14 пациентов следует рассматривать как восстановление нормального газообмена между альвеоцитами

и эритроцитами. Сокращение степени (-0.64 балла, $P=0.0027$) и площади поражения легких (-10.4% , $P=0.047$) по КТ свидетельствует о регенерации ткани легких в результате лечения. Этот вывод подтверждается достоверным снижением жалоб пациентов на слабость и одышку (11-кратное снижение риска, $P=0.0068$).

Регенерация тканей легких и печени облегчается при снижении интенсивности оксидативного стресса, нормализации обмена глюкозы и инсулина, при восстановлении физиологической митохондриальной активности клеток. В составе препарата Лаеннек присутствуют пептиды PGVSCR, HMVLLH, EALPGPL, LPGPLNP и др., способствующие (1) торможению апоптоза клеток в условиях оксидативного/токсического стресса (активация антиапоптотического белка Bcl-2), (2) снижению гиперинсулинемии (активация рецептора PPARA), (3) повышению интенсивности энергетического метаболизма митохондрий (ингибирование MAP-киназ и киназ пируватдегидрогеназы) [12].

Кроме того, Лаеннек содержит биологически активные пептиды, стимулирующие регенерацию поврежденных тканей и улучшающие реакцию организма на стресс (фрагменты проэнкефалина A, пептиды–ингибиторы киназ CDK1, IKKB и mTOR). Например, пептидные фрагменты «HVLEFAL» и «SENALVA» могут ингибировать протеинкиназу mTOR – один из центральных регуляторов метаболизма, роста и выживаемости клеток (Рис. 2Б). Ингибирование mTOR приводит к активации процесса аутофагии, т.е. переработки лизосомами внутриклеточных дисфункциональных (патологических) белков, гликированных белков, липофусцина и др., в результате чего увеличивается регенерация тканей. В эксперименте были показаны геропротекторные свойства Лаеннека: добавление Лаеннека увеличивало продолжительность

жизни модельных животных *C. Elegans* на 92% по сравнению с контролем. Иначе говоря, в условиях продолжительного оксидативного стресса Лаеннек активно стимулирует регенерацию тканей [12].

Пациенты, перенесшие инфекцию COVID-19 в средней и в тяжелой форме, нуждаются в последующей долговременной реабилитации. Полипептидный препарат Лаеннек, способствуя регенерации тканей печени, легких и других органов, может быть включен в программы восстановления здоровья пациентов, особенно тех, кто перенесли коронавирусную инфекцию на фоне гиперферритинемии.

В рамках персонализированного подхода к пациентам, эффекты терапии и реабилитации Лаеннеком могут прогнозироваться алгоритмами, основанными на топологической теории

распознавания [13–15, 27]. В частности, полученные в настоящей работе данные позволили разработать алгоритмы прогнозирования длительности госпитализации (коэффициент корреляции в кросс-валидации $r=0.73$), показателей дыхательной функции – SpO_2 ($r=0.88$), частоты дыхания ($r=0.50$), степени повреждений по КТ ($r=0.51$) и площади поражения по КТ ($r=0.87$). Также, разработаны алгоритмы прогнозировать уровни ферритина ($r=0.49$), С-РБ ($r=0.50$), АЛТ ($r=0.62$), креатинина ($r=0.54$), гемоглобина ($r=0.84$), тромбоцитов ($r=0.57$), относительного содержания лимфоцитов ($r=0.65$). Эти алгоритмы предиктивного моделирования позволяют оценить эффективность терапии и реабилитации COVID-19 Лаеннеком и являются темой отдельной статьи.

Заключение

Апробация препаратов для терапии COVID-19 призвана отобрать наиболее эффективные и безопасные средства для лечения коронавирусной инфекции. К сожалению, многие лекарства, используемые в терапии вирусных заболеваний, отличаются высокой гепатотоксичностью. Использование таких средств проблематично у пациентов с дисфункцией печени, ИБС, СД2 и с другими хроническими заболеваниями. Такие коморбидные патологии являются сильными предикторами тяжелого течения COVID-19 и существенно сужают круг препаратов выбора.

Мы предположили, что противовоспалительное действие полипептидного препарата Лаеннека может эффективно тормозить формирование опасного для жизни «цитокинового шторма» у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Действительно, применение Лаеннека в терапии COVID-19 у пациентов с коморбидной нагрузкой (ИБС, СД2), с дисфункцией печени (повышение АСТ/АЛТ, гиперферритинемия, повышение С-РБ) привело к положительной клинической динамике и улучшению исследован-

ных лабораторных показателей. Особенно важно отметить снижение уровней ферритина ($P=0.039$), увеличение оксигенации крови до диапазона нормы ($P=0.0029$) и снижение площади повреждения легких по данным КТ ($P=0.0027$). Устойчивая ремиссия была достигнута у всех пациентов в течении 3–15 дней после начала применения Лаеннека (6 мл на 350 мл 0.9% р-ра NaCl, в/в, кап. первые 3 дня, с 4 дня – 6 мл на 250 мл 0.9% р-ра NaCl), пациенты были выписаны с отрицательным тестом на вирус SARS-CoV-2.

Не менее серьезной проблемой является последующая реабилитация таких пациентов. Дело в том, что тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с формированием профибротических осложнений. Препарат Лаеннек, повышая регенерацию паренхимы различных тканей (в т.ч. печени и легких), способствует снижению риска формирования фиброзной ткани [6]. Эффекты Лаеннека в реабилитационных программах могут быть усилены оптимизацией рациона питания и компенсацией дефицитов цинка, магния, витаминов А, D, С, Е, мелатонина и полифенолов [28, 29].

Этическая декларация: данное исследование Лаеннеку больных с тяжелой формой COVID-19 сделано в интересах здоровья человека.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ 18–07–01022

The study was supported by RFBR grants 18–07–01022

Литература | References

1. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13. PMID:32073213
2. Liu C, Jiang ZC, Shao CX, Zhang HG, Yue HM, Chen ZH, Ma BY, Liu WY, Huang HH, Yang J, Wang Y, Liu HY, Xu D, Wang JT, Yang JY, Pan HQ, Zou SQ, Li FJ, Lei JQ, Li X, He Q, Gu Y, Qi XL. [Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study]. *Zhonghua Gan Zang* Bing Za Zhi. 2020 Feb 20;28(2):148–152. doi: 10.3760/cm a.j.issn.1007–3418.2020.02.003. PMID:32077660
3. Громова О. А., Торшин И. Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):125–133. <https://doi.org/10.17116/profmed202023031125>

Gromova O. A., Torshin I. Yu. The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19. *The Russian*

- Journal of Preventive Medicine. 2020;23(3):125–133. DOI: 10.17116/profmed202023031125.
4. Стефанюк О. В., Лазебник Л. Б. Поражения органов пищеварения при инфицировании SARS-CoV-2. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;175(3): 4–9. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-175–3–4–9
Stefanyuk O. V., Lazebnik L. B. The defeat of the digestive system during infection SARS-CoV-2. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;175(3): 4–9. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-175–3–4–9.
 5. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, Hao SR, Jia HY, Cai H, Zhang XL, Yu GD, Xu KJ, Wang XY, Gu JQ, Zhang SY, Ye CY, Jin CL, Lu YF, Yu X, Yu XP, Huang JR, Xu KL, Ni Q, Yu CB, Zhu B, Li YT, Liu J, Zhao H, Zhang X, Yu L, Guo YZ, Su JW, Tao JJ, Lang GJ, Wu XX, Wu WR, Qv TT, Xiang DR, Yi P, Shi D, Chen Y, Ren Y, Qiu YQ, Li LJ, Sheng J, Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut. 2020 Mar 24. pii: gutjnl-2020–320926. doi: 10.1136/gutjnl-2020–320926. PMID:32213556
 6. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. Clin Chem Lab Med. 2020;/jccm.ahead-of-print/cclm-2020–0369/cclm-2020–0369.xml. doi:10.1515/cclm-2020–0369
 7. Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. Diabetes Res Clin Pract. 2020;164:108214. doi:10.1016/j.diabres.2020.108214 PMID: 32416121
 8. Masetti C, Generali E, Colapietro F, et al. High mortality in COVID-19 patients with mild respiratory disease [published online ahead of print, 2020 Jun 14]. Eur J Clin Invest. 2020; e13314. doi:10.1111/eci.13314
 9. Yang H, Yang LC, Zhang RT, Ling YP, Ge QG. [Risks Factors for Death Among COVID-19 Patients Combined With Hypertension, Coronary Heart Disease or Diabetes]. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020;52(3):420–424. doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2020.03.004
 10. Novembrino C, Porcella A, Conte D, et al. Erythrocyte ferritin concentration: analytical performance of the immunoenzymatic IMx-Ferritin (Abbott) assay. Clin Chem Lab Med. 2005;43(4):449–453. doi:10.1515/CCLM.2005.079 PMID: 15899663
 11. Ni M, Tian FB, Xiang DD, Yu B. Characteristics of inflammatory factors and lymphocyte subsets in patients with severe COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 29]. J Med Virol. 2020;10.1002/jmv.26070. doi:10.1002/jmv.26070
 12. 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. Worldwide experience of the therapeutic use of the human placental hydrolytes. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;170(10): 79–89. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-170–10–79–89
 13. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the Theoretical Basis of Metric Analysis of Poorly Formalized Problems of Recognition and Classification. Pattern Recognition and Image Analysis, 2015, Vol. 25, No. 4, pp. 577–587.
 14. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. Topological Data Analysis in Materials Science: The Case of High-Temperature Cuprate Superconductors. Pattern Recognition and Image Analysis, 2020, Vol. 30, No. 2, pp. 262–274. DOI: 10.1134/S1054661820020157
 15. Torshin I. Yu., 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. Pattern Recognition and Image Analysis, 2019, Vol. 29, No. 4, pp. 654–667. ISSN1054–6618 DOI: 10.1134/S1054661819040175
 16. Callejas Rubio JL, Aomar Millán I, Moreno Higuera M, Muñoz Medina L, López López M, Ceballos Torres Á. Tratamiento y evolución del síndrome de tormenta de citoquinas asociados a infección por SARS-CoV-2 en pacientes octogenarios [Evolution and treatment of storm cytokine syndrome associated to SARS-CoV-2 infection among octogenarians] [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2020;S0211-139X(20)30063-9. doi:10.1016/j.regg.2020.05.004
 17. Zeng F, Huang Y, Guo Y, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis [published online ahead of print, 2020 May 18]. Int J Infect Dis. 2020;96:467-474. doi:10.1016/j.ijid.2020.05.055
 18. Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. J Clin Virol. 2020;127:104370. PMID: 32344321
 19. Торшин И. Ю., Громова О. А., Лиля А. М., Назаренко А. Г., Романов И. С., Федотова Л. Э., Калачева А. Г., Гоголева И. В. Таргетное действие глюкозамина сульфата при сочетании остеоартрита и опухолевой патологии. РМЖ. 2019;6:23–30.
Torshin I. Yu., Gromova O. A., Lila A. M. et al. Glucosamine sulfate targeted effect in the combination cancer therapy. RMJ. 2019;6:23–30.
 20. Yeleswaram S, Smith P, Burn T, et al. Inhibition of cytokine signaling by ruxolitinib and implications for COVID-19 treatment [published online ahead of print, 2020 Jun 22]. Clin Immunol. 2020;108517. doi:10.1016/j.clim.2020.108517 PMID: 32585295
 21. Bertoli S, Paubelle E, Bérard E, et al. Ferritin heavy/light chain (FTH1/FTL) expression, serum ferritin levels, and their functional as well as prognostic roles in acute myeloid leukemia. Eur J Haematol. 2019;102(2):131–142. PMID: 30325535
 22. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 12]. J Med Virol. 2020; doi:10.1002/jmv.25757
 23. Торшин И. Ю., Громова О. А., Диброва Е. А., Громов А. Н., Назаренко О. А. Пептиды в составе препарата Лаеннек, потенцирующие его противовирусные эффекты в лечении atopического дерматита герпетической инфекции. Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15. № 1–1. С. 82–90
Torshin I. Yu., Gromova O. A., Dibrova E. A., Gromov A. N., Nazarenko O. A. Peptides in the composition of the drug Laennec, potentiating its antiviral effects in the treatment of atopic dermatitis of herpes infection. Russian Allergology Journal. 2018. Vol. 15. No. 1–1, pp. 82–90. (In Russ.)
 24. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. J Clin Transl Hepatol. 2020;8(1):18–24. doi:10.14218/JCTH.2020.00018

25. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Lau J, Eknoyan G. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part II. Glomerular filtration rate, proteinuria, and other markers. *Am Fam Physician*. 2004 Sep 15;70(6):1091–7.
26. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829–838. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005
27. Е. Ю. Егорова, И. Ю. Торшин, О. А. Громова, А. И. Мартынов. Применение кардиоинтервалографии для скрининговой диагностики и оценки эффективности коррекции дефицита магния и коморбидных ему состояний. *Терапевтический архив*. 2015;87(8): 16–28. DOI:10.17116/terarkh201587816–28
Egorova EY, Torshin IY, Gromova OA, Martynov AI. The use of cardiointervalography for diagnostic screening and evaluation of the efficiency of correction of magnesium deficiency and comorbid conditions. *Ter Arkh*. 2015;87(8):16–28. doi:10.17116/terarkh201587816–28
28. Iddir M, Brito A, Dingeo G, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*. 2020;12(6): E1562. PMID: 32471251.
29. Торшин И. Ю., Громова О. А. Микронутриенты против коронавирусов (под ред. А. Г. Чучалина). Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 112 с.: ил. – DOI: 10.33029/9704–5818–1-MVC-2020–1–112. ISBN978–5–9704–5818–1
Torshin I. Yu., Gromova O. A. Micronutrients against coronaviruses (edited by A. G. Chuchalin). Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 112 p. DOI: 10.33029/9704–5818–1-MVC-2020–1–112.

К статье

Эффективность и безопасность полипептидного препарата (Лаеннек) в терапии COVID-19 (стр. 55–63)

To article

The effectiveness and safety of a polypeptide drug (Laennec) for the treatment of COVID-19 (p. 55–63)

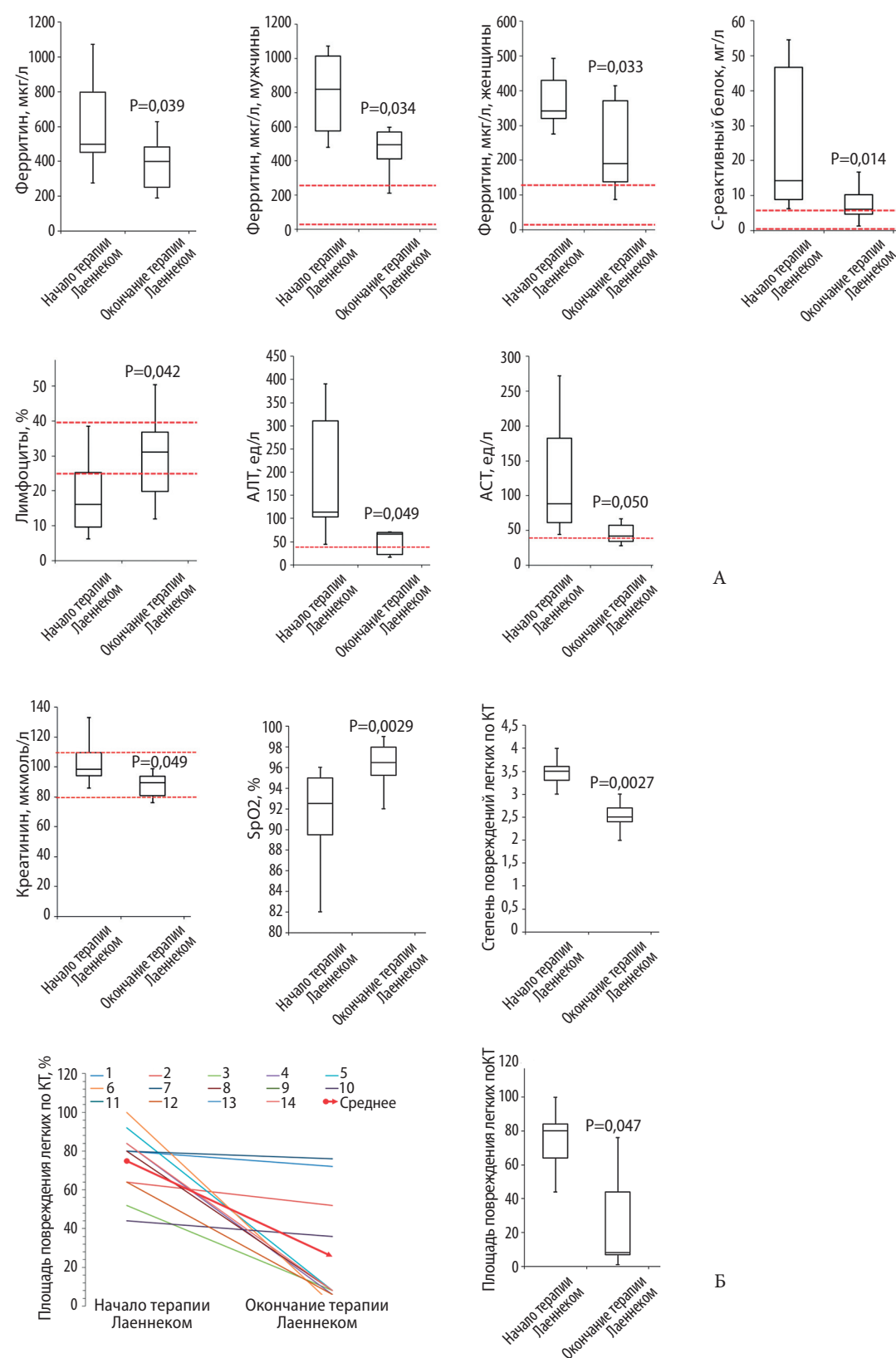


Рисунок 1.

Состояние пациентов в динамике лечения Лаеннеком. Штрих-пунктирными линиями показаны границы референсных интервалов. Прямоугольник соответствует интервалу 25%-75%, средняя линия – медианное значение. Приведены значения «Р» по тесту Стьюдента; значения «Р» по ранговому критерию также были достоверны. А) Биохимические параметры. Б) Показатели дыхательной функции.

Рисунок 2.

Пространственные структуры некоторых таргетных белков, активность которых ингибируется пептидами Лаеннека. Показаны поверхности активных сайтов (выделены синим цветом), участвующие в связывании пептидов Лаеннека.

А) Структура киназы IKK- β (PDB4KIK).

Б) Структура киназы mTOR (PDB5H64).

