

УДК 616-08-031.81

DOI 10.24411/2312-2935-2020-00100

## МЕТА-АНАЛИЗ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА ТИМАЛИНА

*В.Х. Хавинсон<sup>1,2</sup>, А.А. Корнеев<sup>3</sup>, И.Г. Попович<sup>1,4</sup>, А.В. Дудков<sup>1</sup>, Б.И. Кузник<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>АННО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург

<sup>4</sup>НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

**Введение.** Проведен мета-анализ результатов применения пептидного лекарственного препарата тималина у пациентов с различной патологией, сопровождающейся иммунодефицитным состоянием. Тималин восстанавливает иммунитет, регулирует количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз, стимулирует процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения, а также улучшает течение процессов клеточного метаболизма. Препарат применяется в настоящее время при различных иммунодефицитных состояниях и заболеваниях, сопровождающихся нарушением функций иммунной системы. При изучении состава пептидного препарата выявлен ряд основных компонентов и установлено, что активность тималина обусловлена эффектами его составляющих коротких пептидов, которые имеют определенные механизмы действия и точки приложения. Входящие в состав тималина ультракороткие пептиды способны оказывать специфическое воздействие на различные звенья иммунитета, что обеспечивает иммуномодулирующие свойства тималина.

**Цель.** Определить статистическую значимость изменения количества Т-лимфоцитов у пациентов при воздействии тималина по сравнению с контрольной группой.

**Материалы и методы.** Большинство мета-анализов объединяют данные из рандомизированных контролируемых испытаний, в которых клинические эффекты сравниваются между исследуемой и контрольной группой. Поэтому для исследования были отобраны четыре публикации, посвященные применению тималина для коррекции иммунодефицитных состояний при различных патологиях. Во всех статьях оценивали уровень Т-лимфоцитов, как показатель выраженности иммунодефицитного состояния и сравнивали степень изменения этого показателя в исследуемой группе (применение тималина) и в контрольной группе (без тималина) до и после лечения. В исследовании была использована программная среда R-языка, которая в настоящее время является инструментом для проведения статистического анализа медицинских данных.

**Результаты и обсуждение.** Результаты мета-анализа отображены в лесовидном графике (forestplot), который называют блобограммой (blobbogram). Также представлена машинограмма результатов мета-анализа. Известно, что проверка статистических гипотез относительно клинического эффекта проводится на основе уровня значимости  $p$ , однако кроме вывода о

наличии или отсутствии эффекта на основе стандартизированной разницы средних (Standard Mean Difference, SMD), можно оценить и его величину. Классификация размера эффекта может выражаться в значениях SMD: «малый» – 0,2; «средний» – 0,5; «большой» – 0,8; «очень большой» – 1,3. Эта классификация позволяет получить общее представление о размере эффекта, которое необходимо учитывать в контексте решаемой клинической проблемы.

**Заключение.** Выявлено, что введение тималина пациентам с различными патологиями приводило к статистически значимому увеличению исходно сниженного числа Т-лимфоцитов по сравнению с этим показателем у больных в контрольной группе. Размер эффекта после применения тималина классифицирован как «большой» эффект (SMD>0.8) в соответствии с принятыми методиками в области статистики.

**Ключевые слова:** тималин, пептиды, Т-лимфоциты, мета-анализ, флорограмма.

## META-ANALYSIS OF IMMUNOMODULATING ACTIVITY OF THE PEPTIDE MEDICATION THYMALIN

*Khavinson V.Kh.<sup>1,2</sup>, Korneenkov A.A.<sup>3</sup>, Popovich I.G.<sup>1,4</sup>, Dudkov A.V.<sup>1</sup>, Kuznik B.I.<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>*Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia;*

<sup>2</sup>*I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;*

<sup>3</sup>*Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia;*

<sup>4</sup>*N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;*

<sup>5</sup>*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Introduction.** A meta-analysis has been performed to assess the results of the peptide medication Thymalin application in patients suffering from different pathologies accompanied by immunodeficiency (decreased count of lymphocytes, T-lymphocytes). Thymalin restores immunity, regulates the number and the ratio of T- and B-lymphocytes and their subpopulations, stimulates cell immunity response, increases phagocytosis, facilitates the processes of regeneration and haemopoiesis in case of their suppression and enhances the processes of cell metabolism. Therefore, the medication is used in cases of various immunodeficiencies and illnesses accompanied by immune disorders. The activity of Thymalin was found to be based on the effects of the constituent peptide components which have certain mechanisms of action and entry points. Ultra-short peptides composing Thymalin are able to produce a specific impact on different elements of immunity thus providing immunomodulating properties of Thymalin.

The work is **aimed** to identify a statistically significant change in the count of T-lymphocytes in patients treated with Thymalin as compared to those in the control group.

**Materials and Methods.** A meta-analysis largely combines the results of randomized controlled studies in which clinical effects obtained in the main groups and controlled groups are being compared. Four publications focused on the use of Thymalin in order to correct immunodeficiencies accompanying different pathologies have been selected for the purpose. In all papers the level of T-lymphocytes has been assessed as an index of immunodeficiency pronouncement. The proportions of the change of this index in the main group (with Thymalin) and a control group (without Thymalin) were compared before

and after treatment. R-language software environment being an instrument for statistical computing of medical data has been used in the study.

**Results and Discussion.** The results of meta-analysis are given in the forestplot named blobbogram. Meta-analysis machine chart has been also provided. Verification of statistical hypothesis regarding clinical effects is made on the basis of the  $p$  rate significance, however besides a conclusion on the presence or absence of the effect, based on the Standard Mean Differences (SMD) one can estimate its value as well. Classification of the effect size may be expressed in the SMD values: «small» - 0,2; «medium» - 0,5, «large» - 0,8; «very large» - 1.3. This classification allows to get an overall picture about the effect size to be accounted in the context of a clinical target.

**Conclusion.** Patients administered with Thymalin showed a statistically significant increase in the initially reduced count of T-lymphocytes as compared to those in control group. Thymalin mediated effect size has been classified as a “large” one (SMD>0.8) in compliance with accepted methodologies in the field of statistics.

**Key word:** Thymalin, peptides, T-lymphocytes, meta-analysis, blobbogram

**Введение.** Проблема физиологической коррекции функции иммунной системы при различной патологии и старении является крайне актуальной. Известно большое количество препаратов различного происхождения и структуры, влияющих на функцию иммунной системы. Однако наибольший интерес представляют вещества природного происхождения, учитывая их безопасность и отсутствие у них токсического действия. К таким препаратам относятся пептиды, выделенные, прежде всего, из тимуса. Необходимо отметить, что тимусу принадлежит ведущая роль в регуляции системы иммунитета, гемостаза и регенерации тканей. Исходя из концепции Г. Селье об общем адаптационном синдроме, после любого стрессорного воздействия (травма, интоксикация, инфекция, ионизирующее излучение и др.) возникает стадия «тревоги» длительностью 24-48 ч., которая сопровождается острой инволюцией тимуса [1]. Впоследствии (с 3-5 сут.) наступает стадия «резистентности», которая характеризуется восстановлением функции тимуса и прекращением дальнейшего развития патологического процесса. Среди пептидных препаратов тимуса особая роль принадлежит тималину, который был первым лекарственным средством, разрешенным Минздравом к медицинскому применению в нашей стране в 1982 г. Лекарственный препарат тималин представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из тимуса крупного рогатого скота [2]. В настоящее время тималин производит ООО «Самсон-Мед» (Санкт-Петербург, Россия), регистрационное удостоверение 82/1108/8. Препарат восстанавливает иммунитет, регулирует количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает

фагоцитоз, стимулирует процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения, а также улучшает течение процессов клеточного метаболизма [3]. Введение препарата способствовало увеличению продолжительности жизни и снижению частоты возникновения опухолей у животных [4,5]. Применение тималина привело к нормализации функции иммунной системы и повышению качества жизни у людей старшей возрастной группы [6]. Препарат применяется в настоящее время при различных иммунодефицитных состояниях и заболеваниях, сопровождающихся нарушением функций иммунной системы. Необходимо отметить полное отсутствие аллергических реакций и других побочных эффектов у пациентов при применении тималина, а также при его повторных курсах [3].

При изучении состава тималина выявлен ряд основных пептидных компонентов. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии из тималина был выделен пептид, который состоит из двух аминокислот Glu-Trp. Обнаружено, что этот дипептид ускоряет процессы дифференцировки различных субпопуляций лимфоцитов, модулирует количество Т-хелперов и Т-супрессоров, а также их соотношение - CD4+/CD8+. Дипептид индуцирует экспрессию генов с последующей пролиферацией и дифференцировкой соответствующих популяций лимфоцитов. Дипептид повышает доступность генов для транскрипции путем преобразования гетерохроматина в эухроматин. В эксперименте с применением ДНК-микрочиповой технологии (в экспериментах использовали клоны, входящие в библиотеку «NIA 15K» Национального института старения США) определяли изменение экспрессии 15247 генов в мозге и сердце мыши. Установлено, что введение пептида животным приводило к статистически значимому изменению экспрессии митохондриальных генов белков: 16S, АТФаза 6, НАДН-дегидрогеназа 1 (кодирующий ген *ND1*), НАДН-дегидрогеназа 4 (кодирующий ген *ND4*), цитохром С-оксидаза 1 (кодирующий ген *COX1*). Следует также отметить статистически значимые изменения экспрессии генов, регулирующих синтез белков, относящихся к защитным системам клетки и организма: аденилаткиназа 2 (кодирующий ген *Ak2*), гемсвязывающий белок (кодирующий ген *Hbp*),  $\alpha$ -глобин, белок COP1 (кодирующий ген *Cop1*), гомолог 2 гена Энигма (кодирующий ген *Enh2-pending*), белок теплового шока 84 (кодирующий ген *Hsp84*), белок, ассоциированный с малым стрессорным белком PASS1 (кодирующий ген *Pass1*), белки тканесовместимости класса II и III [7,8].

Также в тималине методом ультраэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (УЭЖХ-МС) был обнаружен дипептид Lys-Glu [2]. Этот дипептид является фрагментом многих цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, INF- $\alpha$ ), а также ряда биологически активных веществ – тимозина, тимопоэтинов I, II. Кроме того, этот пептид стимулирует в тимоцитах и эпителиальных клетках тимуса экспрессию аргирофильных белков областей ядрышковых организаторов, которые ответственны за синтез, сборку и транспорт рибосом в цитоплазму. Этот процесс приводит к усилению синтеза белка. Дипептид стимулирует синтез мРНК цитокина IL-2 в лимфоидных клетках. В условиях стрессорного воздействия препарат снижал уровень спонтанной клеточной гибели, повышал пролиферативный потенциал и усиливал резистентность клеток, тем самым способствуя регенерации тканей. Установлено, что дипептид приводит к статистически значимому увеличению в 2 – 3,7 раза экспрессии генов, отвечающих за клеточное деление, структуру клетки, клеточный метаболизм человека: *EPS15, MCM10 homologue, Cullin 5, APG5L, FUSED, ZNF01, FLJ12848 fis, ITPK1, SLC7A6, FLJ22439 fis, KIAA0029, FLJ13697 fis, KIAA0699, FLJ10914, Gdap1, MSTP028, MLLT3, PEPP2*. Изучено специфическое связывание пептида KE со всеми возможными вариантами двунитовой ДНК в  $\beta$ -форме из 4 пар нуклеотидов методами молекулярного моделирования *in silico* и электрофоретической подвижности веществ в полиакриламидном геле. Пептид KE селективно связывается с последовательностью TCGA ДНК, которая входит в состав указанных генов. Результаты теоретических расчетов были подтверждены экспериментально. Методом электрофореза в полиакриламидном геле установлено выраженное селективное связывание пептида KE с ДНК. Данные этого эксперимента полностью подтвердили результаты молекулярного моделирования [9]. Многочисленные эксперименты показали, что дипептид является иммунокорректором, стимулирует процессы регенерации и обладает геропротекторной активностью [3].

Кроме того, в тималине методом УЭЖХ-МС был обнаружен трипептид Glu-Asp-Pro [10]. Установлено, что трипептид стимулирует процессы пролиферации и дифференцировки лимфоцитов за счет восстановления синтеза тканеспецифических белков, нормализации метаболических и молекулярно-генетических структур при возрастных нарушениях клеточного и гуморального иммунитета. Пептид способствует продукции мононуклеарными фагоцитами цитокинов IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , а также усиливает пролиферацию эпителиальных клеток тимуса при старении. Выявлено, что введение пептида экспериментальным животным в радиационной

модели преждевременного старения усиливало пролиферативный потенциал клеток. Трипептид также способствует деконденсации гетерохроматина в лимфоцитах лиц старческого возраста, что коррелирует с восстановлением экспрессии генов. Результаты этих исследований показывают, что трипептид обладает выраженным иммуногеропротекторным действием.

Таким образом, дипептиды и трипептид, входящие в состав пептидного препарата тималина, обладают способностью регулировать экспрессию ряда генов и синтез соответствующих белков в иммунокомпетентных клетках. Следовательно, активность тималина обусловлена эффектами его составляющих пептидных компонентов, которые имеют определенные механизмы действия и точки приложения. Входящие в состав тималина ультракороткие пептиды способны оказывать специфическое воздействие на различные звенья иммунитета, что обеспечивает иммуномодулирующие свойства тималина. Исходя из результатов изучения состава, экспериментальных и клинических исследований свойств тималина, можно сделать вывод о важной способности препарата регулировать количество и функцию Т-лимфоцитов, которые являются основным потенциалом функционирования иммунной системы. Следует отметить, что при развитии коронавирусной инфекции у больных наблюдается значительное снижение количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов. Нарушение функции иммунной системы, а также развитие ДВС-синдрома у пациентов с COVID-19 являются основными факторами, от которых зависит тяжесть течения заболевания [11].

Поэтому **целью** данной работы было определение достоверности изменения количества Т-лимфоцитов у пациентов при воздействии тималина.

**Методы исследования.** В исследовании была использована программная среда R-языка, которая в настоящее время считается наиболее мощным и гибким инструментом для проведения статистического анализа медицинских данных и визуализации его результатов [16, 17]. Результаты мета-анализа отображаются графически в виде диаграммы, состоящей из нескольких колонок, поясняющей информации и лесовидного или лесовидного графика (англ., forest plot), который иногда называют блобограммой (англ., blobbogram). Большинство мета-анализов объединяют данные из рандомизированных контролируемых испытаний, в которых клинические эффекты сравниваются между исследуемой и контрольной группой.

В результате систематического обзора работ, посвященных применению препарата тималина для коррекции иммунодефицитных состояний, были отобраны работы, в которых

оценивался уровень Т-лимфоцитов, как показатель выраженности иммунодефицитного состояния и сравнивалась степень изменения этого показателя в исследуемой группе (применение тималина) и в контрольной группе (без тималина) до и после лечения.

Поиск литературы проводили по электронной базе elibrary.ru. Работы для проведения мета-анализа отбирали согласно следующим критериям: клиническое исследование, опубликованное на русском языке в периодической научной литературе, в результате которого проводился анализ количества Т-лимфоцитов у пациентов при воздействии тималина; описание в работах результатов применения препарата у пациентов контрольной и основной групп; одинаковые методы лабораторного определения Т-лимфоцитов. Таким образом, среди 700 публикаций, соответствующих поставленным критериям, было отобрано 4 работы [12, 13, 14, 15].

**Результаты и обсуждение.** В таблице приведены отобранные в результате систематического обзора работы, которые содержат описания клинического исследования терапевтического эффекта тималина. Эффект от лечения представлялся изменением (разницей) показателя уровня Т-лимфоцитов до и после лечения, и эта средняя разница сравнивалась между группой исследования (применение тималина) и контрольной группой (без тималина).

В доказательной медицине для вычисления размера эффекта (в англоязычной литературе он обозначается как effect size, сокр. ES) используются разные показатели и методики в зависимости от типов переменных, дизайна исследования и т.д. [18]. Для разных конечных точек (end point) клинических исследований (КИ), представленных количественными (числовыми) или бинарными типами переменными, и разных типах показателя ES (абсолютный, относительный размеры эффекта, или показатель клинической эффективности) размер эффекта может быть классифицирован по-разному. Абсолютный размер эффекта для количественных переменных – это разница между средними значениями (Mean Difference, MD). Относительный размер эффекта для конечных точек КИ, представленных количественными переменными, выражается в виде стандартизированной разницы средних (Standard Mean Difference, SMD), которое представляет собой результат деления разницы между средними значениями показателя в контрольной и исследуемой группах на стандартное отклонение (Standard Deviation, SD) показателя в популяции, из которого были отобраны группы.

Традиционно проверка статистических гипотез относительно клинического эффекта проводится на основе уровня значимости  $p$ , однако кроме вывода о наличии или отсутствии

эффекта на основе SMD можно оценить и его величину [19]. Таким образом, значение  $p$  дает представление о наличии эффекта лекарственного препарата, но не показывает размер этого действия. А величина эффекта – это представление о масштабе, обнаруженных различий, что позволяет судить о фактической разнице. В статье [20] рекомендуется следующая классификация размера эффекта на основе SMD: «малый» – 0,2; «средний» – 0,5; «большой» – 0,8; «очень большой» – 1,3. Эта классификация позволяет получить общее представление о размере эффекта, которое необходимо учитывать в контексте решаемой клинической проблемы. Если в разных исследованиях используются различные способы измерения (разные шкалы), то в ходе систематического обзора нельзя провести прямое сравнение или объединение результатов этих исследований. В таких случаях проводится коррекция выявленных различий с учетом применявшейся шкалы оценки. В большинстве отобранных статей в качестве показателя рассеяния колеблемости случайной величины используется средняя квадратическая ошибка среднего значения показателя Т-лимфоцитов  $m_{\bar{x}}$ , рассчитываемая по стандартной формуле:

$$m_{\bar{x}} = \frac{s_x}{\sqrt{n}}$$

где  $s_x$ - стандартное отклонение показателя,  $n$  - число наблюдений в группе. Однако стандартным для мета-анализа показателем колеблемости исследуемого показателя является  $s_x$ . Поэтому, на основании выше приведенной формулы было произведено преобразование величины  $m_{\bar{x}}$  в  $s_x$ . Выбранные в результате систематического обзора работы приведены в таблице.

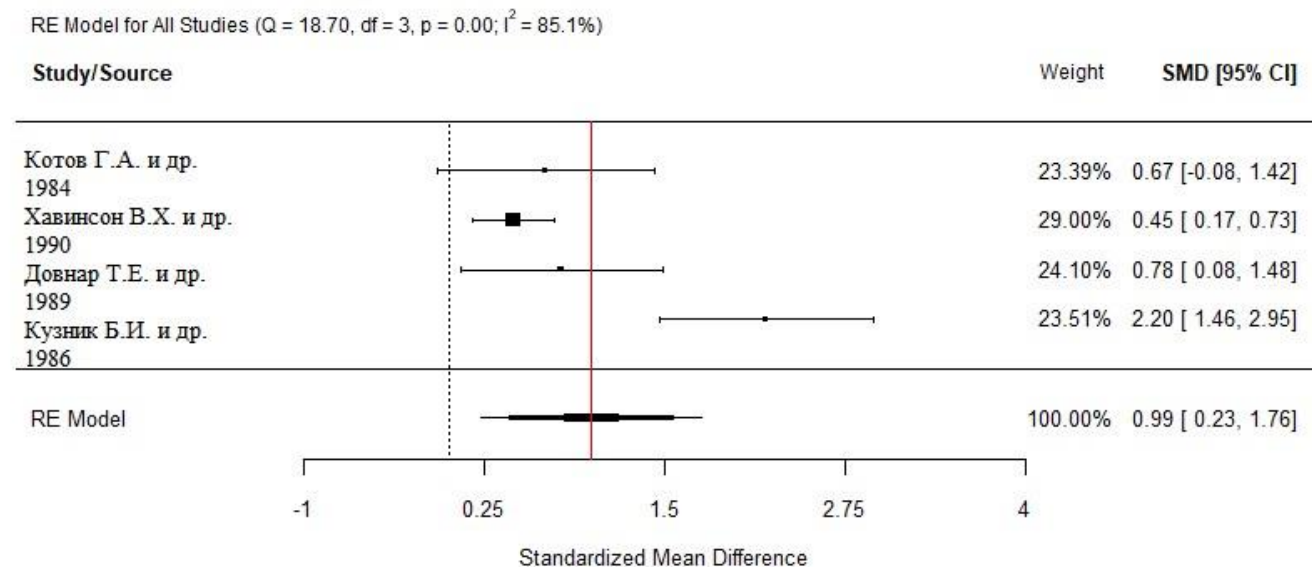
Результаты мета-анализа публикаций, приведённых в таблице, представлены на рисунке 1. Подробное описание всех показателей, представленных на диаграмме, приводится в работе [17]. Машинограмма результатов мета-анализа приведена на рисунке 2.



**Таблица**

Выбранные в результате систематического обзора статьи для мета-анализа

Статьи	Число пациентов контрольной группы (K <sub>n</sub> )	Число пациентов основной группы (I <sub>n</sub> )	Разность средних значений до и после воздействия в контрольной группе (MD.k) $\times 10^9$	Стандартное отклонение, разность средних значений до и после воздействия в контрольной группе (MD.k) $\times 10^9$ ESksp	Разность средних значений до и после воздействия в основной группе (MD.ш) $\times 10^9$	Стандартное отклонение, разность средних значений до и после воздействия в основной группе (MD.k) $\times 10^9$ ESisp
Котов Г.А. и др. Иммунологические нарушения и их коррекция тималином при хирургическом лечении больных с синдромами первой и второй жаберных дуг . 1984	13	16	-0,01	0,36	-0,37	0,62
Хавинсон В.Х. и др. Влияние тималина на биохимические и иммунологические показатели дифференцировки и функциональной активности лимфоцитов. 1990	83	117	-0,08	0,27	-0,31	0,18
Довнар Т.Е. и др. Влияние тималина на иммунологическую реактивность больных неспецифическими заболеваниями легких. 1989	14	21	-0,09	0,36	-0,31	0,21
Кузник Б.И. и др. Влияние тималина на состояние иммуногенеза и гемостаза у больных ишемической болезнью сердца. 1986	20	25	0,08	0,13	-0,31	0,2



**Рисунок 1.** Лесовидный график (диаграмма) клинических исследований, посвященных влиянию тималина на изменение уровня Т-лимфоцитов в основной и контрольной группах. Вертикальная пунктирная линия соответствует значению SMD=0 («отсутствие эффекта»), красная линия – точечное значение обобщенного эффекта. Ромб у основания диаграммы указывает на обобщенный эффект и его 95% доверительный интервал, SMD = 0.999 (0.23; 1.76). В связи с высокой гетерогенностью обобщаемых результатов (I<sup>2</sup>>50%) используется модель случайных эффектов (Random Effect - RE).

```
Random-Effects Model (k = 4; tau^2 estimator: REML)

tau^2 (estimated amount of total heterogeneity): 0.5038 (SE = 0.4974)
tau (square root of estimated tau^2 value):      0.7098
I^2 (total heterogeneity / total variability):   85.15%
H^2 (total variability / sampling variability):  6.73

Test for heterogeneity:
Q(df = 3) = 18.6960, p-val = 0.0003

Model Results:

estimate      se      zval      pval      ci.lb      ci.ub
  0.9937    0.3902    2.5467    0.0109    0.2289    1.7584 *

---
signif. codes:  0 '****' 0.001 '***' 0.01 '**' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

## Рисунок 2. Машинограмма результатов мета-анализа

Таким образом, в проведенном исследовании показано, что лекарственный препарат тимуса тималин статистически значимо способствовал увеличению числа Т-лимфоцитов у пациентов с иммунодефицитным состоянием по сравнению с контрольной группой. Выявлено, что мощность эффекта, оказываемого тималином, определяется как «большой» ( $SMD > 0.8$ ). Следовательно, мета-анализ применения тималина выявил доказанную эффективность препарата в отношении увеличения количества Т-лимфоцитов у пациентов. Интерпретируя полученные модельные результаты исследования, можно сделать следующие выводы.

### Выводы.

1. В работе для оценки неоднородности используется статистика Кокрейна Q. (Cochran's  $Q=18,6960$ ,  $df=3$ ,  $p=0,0003$ ), которая показывает, что нельзя исключить неоднородность объединяемых в мета-анализе результатов отдельных исследований. Значение показателя гетерогенности  $I^2$  более 50% определяет выбор модели случайных (Random Effect – RE), а не фиксированных эффектов (Fixed Effect – FE).

2. В исследованных работах имеется статистически значимое различие обобщенного (overall) эффекта применения тималина у пациентов при иммунодефицитных состояниях -  $SMD=0.999$  (0.23;1.76) от нулевого эффекта: так как нуль не входит в 95% доверительный интервал рассчитанного SMD (0.23;1.76).

3. Размер эффекта от применения тималина при иммунодефицитных состояниях, как средство увеличения количества Т-лимфоцитов может быть интерпретирован и классифицирован

как «большой» эффект ( $SMD > 0.8$ ) в соответствии с принятыми методиками оценки в области статистики.

4. Выявлено статистически значимое различие числа Т-лимфоцитов по результатам применения тималина у пациентов по сравнению с контрольной группой. Следовательно, тималин является эффективным препаратом для коррекции количества Т-лимфоцитов при иммунодефицитных состояниях у пациентов с различными заболеваниями.

#### Список литературы

1. Селье Г. На уровне целого организма. М.: Из-во «Наука», 1972
2. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. Санкт-Петербург: Наука; 2000
3. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные геропротекторы – эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. СПб.: РГПУ им. А.И. Герцена. 2014
4. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects. *Biogerontology*. 2010;11(2):139-149. doi: 10.1007/s10522-009-9249-8
5. Khavinson V., Popovich I. Short Peptides Regulate Gene Expression, Protein Synthesis and Enhance Life Span. In: Vaiserman A.M., ed. *Anti-aging Drugs: From Basic Research to Clinical Practice*. RSC Drug Discovery Series No. 57;2017:496-413
6. Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. *Neuroendocrinology Letters*. 2003;24(3/4):233-240
7. Хавинсон В.Х., Анисимов С.В., Малинин В.В., Анисимов В.Н. Пептидная регуляция генома и старение. М.: Изд-во РАМН; 2005
8. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. *Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation*. Basel (Switzerland): Karger AG; 2005
9. Kolchina N., Khavinson V., Linkova N. et al. Systematic Search for Structural Motifs of Peptide Binding to Double-Stranded DNA. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(20):10553-63. doi: 10.1093/nar/gkz850
10. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клин. мед.* 2020;98(3):165-177

11. Chiappelli F., Khakshooy A., Greenberg G. CoViD-19 Immunopathology and Immunotherapy. *Bioinformation*. 2020;16(3):219-22. doi: 10.6026/97320630016219
12. Кузник Б.И., Будажабон Г.Б., Сытников И.А. и др. Влияние тималина на состояние иммуногенеза и гемостаза у больных ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 1986 58(5):90-93
13. Котов Г.А., Ярчук Н.И., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Иммунологические нарушения и их коррекция тималином при хирургическом лечении больных с синдромами первой и второй жаберных дуг. *Стоматология*. 1984;3 43-44
14. Хавинсон В.Х., Кожемякин А.Л., Морозов В.Г., Кожемякин Л.А. Влияние тималина на биохимические и иммунологические показатели дифференцировки и функциональной активности лимфоцитов. *Вопросы медицинской химии*. 1990;36(3):41-43
15. Довнар Т.Е., Михайлова Н.А., Хавинсон В.Х. Влияние тималина на иммунологическую реактивность больных неспецифическими заболеваниями легких. *Терапевтический архив*. 1989;61(3):69-71
16. Корнеенков А.А., Янов Ю.К., Рязанцев С.В. и др. Мета-анализ клинических исследований в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(2) 26-30. doi: 10.17116/otorino20208502126
17. Корнеенков А.А. Визуализация результатов мета-анализа клинических исследований. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):8-15. doi: 10.18692/1810-4800-2019-1-8-15
18. Корнеенков А.А., Фанта И.В. Оценка размера эффекта клинического воздействия в оториноларингологии. *Российская оториноларингология*. 2020;19(2):42-50. doi: 10.18692/1810-4800-2020-2-42-50
19. Sullivan G.M., Fein R. Using Effect Size—or Why the *P* Value Is Not Enough. *J Grad Med Educ*. 2012;4(3):279–282. doi: 10.4300/JGME-D-12-00156.1
20. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates. 1988

### References

1. Selye G. Na urovne zelogu organizma [At the level of the whole organism]. М.: Nauka [М.: Nauka]. 1972 (In Russian)

2. Morozov V. G., Khavinson V. Kh., Malinin V.V. Peptidnie timomimetiki [Peptide thymomimetics]. Sankt-Peterburg:Nauka [Sankt-Peterburg:Nauka]. 2000. (In Russian)
3. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptidnie geroprotektori – epigeneticheskie regulatori fiziologicheskikh funktsii organizma [Peptide geroprotectors - epigenetic regulators of physiological functions]. SPb: RGPU im. A.I. Gerzena [St.Petersburg: A.I. Herzen State Pedagogical University].2014. (In Russian)
4. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects. Biogerontology. 2010; 11(2): 139-149.doi: 10.1007/s10522-009-9249-8
5. Khavinson V., Popovich I. Short Peptides Regulate Gene Expression, Protein Synthesis and Enhance Life Span. In: Vaiserman A.M., ed. Anti-aging Drugs: From Basic Research to Clinical Practice. RSC Drug Discovery Series No. 57; 2017: 496-513
6. Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. Neuroendocrinology Letters. 2003; 24(3/4): 233-240
7. Khavinson V.Kh., Anisimov V.N., Malinin V.V. Peptidnaya regulatsiya genoma i stareniiya [Peptide regulation of the genome and aging]. M.: Izd-vo RAMN [M.: Publishing of Russian Academy of Medical Sciences]. 2005.(In Russian)
8. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation. Basel (Switzerland): Karger AG; 2005
9. Kolchina N., Khavinson V., Linkova N. et. al. Systematic Search for Structural Motifs of Peptide Binding to Double-Stranded DNA. Nucleic Acids Res. 2019;47(20):10553-10563. doi: 10.1093/nar/gkz850
10. Khavinson V.Kh. Lekarstvennye peptidnye preparaty: proshloe, nastoiashchee, budushchee [Peptide drugs: past, present, future]. Klin.med. [Klin. med.]. 2020;98(3):165-177. (in Russian)
11. Chiappelli F., Khakshooy A., Greenberg G. CoViD-19 Immunopathology and Immunotherapy. Bioinformation. 2020;16(3):219-222. doi: 10.6026/97320630016219
12. Kuznik B.I., Budazhabon G.B., Citnikov I.A. et al. Vliyeniye timalina na sostoyeniye immunogeneza u bolnykh ishemicheskoi boleznii serdca [The influence of thymalin on the state of immunogenesis and hemostasis in patients with ischemic heart disease]. Terapevticheskii arkhiv. [Therapeutic archive]. 1986;58(5):90-93. (in Russian)

13. Kotov G.A., Yarchuk N.I., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Immunologicheskie narusheniya i ich korrekziya timalinom pri chirurgicheskom lechenii bolnich s sindromami pervoi i vtoroi zhabernich dug [Immunological disorders and their correction with thymalin in the surgical treatment of patients with the first and second branchial arch syndromes]. Stomatologiya. [Dentistry]. 1984;3:43-44. (In Russian)
14. Khavinson V.Kh., Kozhemyakin A.L., Morozov V.G., Kozhemyakin L.A. Vliainie timalina na biochimicheskie i immunologicheskie pokazateli differenzirovki i funkzionalnoi aktivnosti limfocitov [The influence of thymalin on biochemical and immunological indicators of differentiation and functional activity of lymphocytes]. Voprosi medizinskoi khimii [Medical chemistry issues]. 1990;36(3):41-43. (In Russian)
15. Dovnar T.E., Mikhailova N.A., Khavinson V.Kh. Vliyaniye timalina na immunologicheskuyu reaktivnost bolnix nespetsificheskimi zhabolevaniyami legkikh [ The influence of thymalin on the immunological reactivity of patients with nonspecific lung diseases]. Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic archive]. 1989;61(3):69-71. (In Russian)
16. Korneenkov A.A., Yanov Yu.K., Ryazantsev S.V. et al. Meta-analiz klinicheskikh issledovaniy v otorinolaringologii [Meta-analysis of clinical trials in otorhinolaryngology]. Vestnik otorinolaringologii. [Bulletin of otorhinolaryngology]. 2020;85(2):26-30. doi: 10.17116/otorino20208502126. (In Russian)
17. Korneenkov A.A. Vizualizatsiya rezul'tatov meta-analiza klinicheskikh issledovaniy [Visualization of the results of a meta-analysis of clinical trials]. Rossiyskaya otorinolaringologiya. [Russian otorhinolaryngology]. 2019;18(1):8-15. doi: 10.18692/1810-4800-2019-1-8-15. (In Russian)
18. Korneenkov A.A., Fanta I.V. Otsenka razmera efekta klinicheskogo vozdeystviya v otorinolaringologii [Evaluation of the size of the effect of clinical exposure in otorhinolaryngology]. Rossiyskaya otorinolaringologiya. [Russian otorhinolaryngology]. 2020;19(2):42-50. doi: 10.18692/1810-4800-2020-2-42-50. (In Russian)
19. Sullivan G.M., Fein R. Using Effect Size - or Why the *P* Value Is Not Enough. J Grad Med Educ. 2012;4(3):279–282. doi: 10.4300/JGME-D-12-00156.1
20. Cohen, J. Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates. 1988

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Acknowledgments.** The study did not have sponsorship.

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

#### Сведения об авторах

**Хавинсон Владимир Хацкелевич** - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор АННО НИЦ «Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии», Россия, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; главный научный сотрудник, руководитель научной группы пептидной регуляции старения Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. e-mail: vladimir@khavinson.ru, ORCID 0000-0001-7547-7725, SPIN код: 6889-4644

**Корнеенков Алексей Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры автоматизации управления медицинской службой с военно-медицинской статистикой Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. e-mail: korneyenkov@gmail.com, ORCID 0000-0001-5870-8042, SPIN код: 2396-1530

**Попович Ирина Григорьевна** – доктор биологических наук, зав. лабораторией фармакологии пептидов АННО НИЦ «Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии», Россия, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; ведущий научный сотрудник лаборатории канцерогенеза и старения НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. e-mail: irina\_porovich@inbox.ru, ORCID 0000-0002-9937-025X, SPIN код: 2061-7558

**Дудков Александр Владимирович** - доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов старения АННО НИЦ «Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии», Россия, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: alexander.dudkov@gmail.com, ORCID 0000-0002-2821-847X, SPIN-код: 9829-2683

**Кузник Борис Ильич** - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО Читинской медицинской академии Россия, 672000, г. Чита, ул. М. Горького, д. 39а. e-mail: bi\_kuznik@mail.ru, ORCID 0000-0002-2502-9411, SPIN-код: 5807-7229

#### About the authors

**Khavinson Vladimir Khatskelevich** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dynamo pr., Saint-Petersburg, 197110, Russia; Senior researcher, Head of the Research group of the Peptide Regulation of Ageing of I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, 6, Makarova Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia. e-mail: vladimir@khavinson.ru, ORCID 0000-0001-7547-7725, SPIN код: 6889-4644



**Korneenkov Aleksey A.** – MD, Professor of the Department of Medical Service Management Automation with Military medical statistics of the Military Medical Academy S.M. Kirov, 6, Akademika Lebedeva street, 194044, St. Petersburg, Russia. e-mail: korneyenkov@gmail.com, ORCID 0000-0001-5870-8042, SPIN код: 2396-1530

**Popovich Irina G.** – Ph.D, Head of the laboratory of Peptide Pharmacology, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology 3, Dynamo pr., Saint-Petersburg, 197110, Russia; Leading researcher at the laboratory of Carcinogenesis and Ageing N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg 197758. e-mail: irina\_popovich@inbox.ru, ORCID 0000-0002-9937-025X, SPIN code: 2061-7558

**Dudkov Alexaner Vladimirovich** - Ph.D, Senior researcher at the laboratory of Molecular mechanisms of ageing, Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dynamo pr., Saint-Petersburg, 197110, Russia. e-mail: alexander.dudkov@gmail.com, ORCID 0000-0002-2821-847X, SPIN-код: 9829-2683

**Kuznik Boris Ilyich** - Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Chair of Normal Physiology, Chita State Medical Academy, Chita State Medical Academy, 39a, Gorky Str., Chita, 672000, Russia. e-mail: bi\_kuznik@mail.ru, ORCID 0000-0002-2502-9411, SPIN-код: 5807-7229

Статья получена: 20.08.2020 г.  
Принята к публикации: 15.12.2020 г.