

УДК 612.67: 615.03: 635.8: 613.2
DOI 10.24412/2312-2935-2022-5-187-203

ПЕПТИДНЫЕ КОМПЛЕКСЫ IPH GAA КАК РЕГУЛЯТОРЫ КОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ И ДЕФИЦИТА И ИХ РОЛЬ В ПОВЫШЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕСУРСНОСТИ ЖИВЫХ СИСТЕМ

А.Н. Ильницкий^{1,2}, Е.И. Рыжкова^{1,3}, Э.В. Фесенко¹, А.С. Пономарев⁴

¹ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва

² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

³ АНО НИМЦ «Геронтология», г. Москва

⁴ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург

Актуальность: когнитивное функционирование интересовало ученых с давних времен. Имеется много данных, раскрывающих патогенез нейродегенеративных нарушений, однако до сих пор ведутся исследования по поиску эффективной ноотропной терапии и профилактике развития когнитивного дефицита. Когнитивная дисфункция снижает профессиональную производительность и, в целом, влияет на сферы повседневного и социального функционирования. Когнитивные нарушения связаны с плохим общим функциональным исходом и, следовательно, являются важной характеристикой заболевания для оптимизации профессиональных и академических результатов пациентов, что приводит к поиску новых способов коррекции и профилактики.

Цель: изучить возможности пептидного комплекса IPH GAA.

Материалы и методы: нами изучены эффекты на молекулярно-генном, биохимическом и клиническом уровнях пептида IPH GAA. Нами применялись немецкие пептиды IPH GAA, которые имеют все допуски и разрешения на рынки мира, такие как: сертификат WADA (антидопинг), сертификат MAFFA (безопасность), сертификат ORGANIC, сертификат HALAL, патентная защита: патент в Соединенных Штатах - Patent Application Publication (United States, No.:US2021/052534A1, date: Feb.25,2021), патент в Европейском Союзе № 016704471, патент в Российской Федерации № 645608, патент в Китайской Народной Республике № 30507522. Эффективность применения пептида IPH GAA оценивалась в долгосрочной перспективе (в течение 1 года).

Результаты: Применение пептида IPH GAA значительно снижает нейровоспаление у пациентов с умеренными нейродегенеративными нарушениями на 82,3% в долгосрочной перспективе, способствует замедлению прогрессирования нейродегенеративных нарушений в 2,1 раза, что является подтверждением высокой антиоксидантной и иммунной функции пептида IPH GAA в отношении головного мозга в долгосрочной перспективе. Клинически применение пептида IPH GAA способно благоприятно влиять на когнитивное функционирование, что выражалось в снижении выраженности головокружений на 37,8%, трудности сосредоточиться на 38,9%, повышении внимания на 24,5% и улучшении реакции на 27,8%, снижении выраженности когнитивного дефицита на 68,7% и улучшении параметров сна на 44,3% в долгосрочной перспективе (1 год).

Выводы: применение пептида IPH GAA обладает онкопротекторным и цитопротекторным действием, клинически способно благоприятно влиять на когнитивное функционирование.

Ключевые слова: пептидные комплексы, головной мозг, когнитивный статус, когнитивный дефицит, нейропротекция, нейродегенеративные заболевания.

PEPTIDE COMPLEXES OF IPH GAA AS A REGULATOR OF COGNITIVE FUNCTIONING AND DEFICIENCY

A.N. Ilnitski^{1,2}, E.I. Ryzhkova^{1,3}, E.V. Fesenko¹, A.S. Ponomarev⁴

¹*Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA, Moscow*

²*Belgorod state national research University, Belgorod*

³*Research Medical Centre «GERONTOLOGY», Moscow*

⁴*FSBI HPB «USMU» MOH Russia, Yekaterinburg*

Actuality: cognitive functioning has been of interest to scientists since ancient times. There is a lot of data revealing the pathogenesis of neurodegenerative disorders, but research is still underway to find effective nootropic therapy and prevent the development of cognitive deficits. Cognitive dysfunction reduces professional productivity and, in general, affects the spheres of everyday and social functioning. Cognitive impairment is associated with poor overall functional outcome and, therefore, is an important characteristic of the disease for optimizing professional and academic results of patients, which leads to the search for new ways of correction and prevention.

Purpose: to study the possibilities of the IPH GAA.

Materials and methods: we have studied the effects on the molecular-genetic, biochemical and clinical levels of the IPH GAA peptide. We used German peptides IPH GAA, which have all the approvals and permits for the world markets, such as: WADA certificate (anti-doping), MAFFA certificate (safety), ORGANIC certificate, HALAL certificate, patent protection: patent in the United States - Patent Application Publication (United States, No.:US2021/052534A1, date: Feb.25,2021), patent in the European Union No. 016704471, patent in the Russian Federation No. 645608, patent in the People's Republic of China No. 30507522. The effectiveness of the use of the IPH GAA peptide was evaluated in the long term (for 1 year).

Results: the use of the IPH GAA peptide significantly reduces neuroinflammation in patients with moderate neurodegenerative disorders by 82.3% in the short term, contributes to slowing the progression of neurodegenerative disorders by 2.1 times, which confirms the high antioxidant and immune function of the IPH GAA peptide in relation to the brain in the long term. Clinically, the use of the IPH GAA peptide can favorably affect cognitive functioning, which was expressed in a decrease in the severity of dizziness by 37.8%, difficulty concentrating by 38.9%, increased attention by 24.5% and improved reaction by 27.8%, a decrease in the severity of cognitive deficit by 68.7% and an improvement in sleep parameters by 44.3% in the long term (1 year).

Conclusions: the use of the IPH GAA peptide has oncoprotective and cytoprotective effects, and is clinically capable of favorably influencing cognitive functioning.

Keywords: peptide complexes, brain, cognitive status, cognitive deficit, neuroprotection, neurodegenerative diseases.

Введение. Когнитивное функционирование интересовало ученых с давних времен

[1]. Имеется много данных, раскрывающих патогенез нейродегенеративных нарушений,

однако до сих пор ведутся исследования по поиску эффективной ноотропной терапии и профилактике развития когнитивного дефицита [1-4].

Когнитивная дисфункция снижает профессиональную производительность и, в целом, влияет на сферы повседневного и социального функционирования. Эти результаты подразумевают, что когнитивная дисфункция взаимодействует с эмоциональными и социальными факторами. Последние достижения в области инструментов скрининга позволяют стандартизированно выявлять когнитивные симптомы. Спектр когнитивных нарушений у людей варьирует от того, что можно классифицировать как нормальное когнитивное снижение, связанное с возрастом, переутомлением, до субъективных когнитивных нарушений, умеренных когнитивных нарушений и деменции [1,5].

Когнитивная дисфункция также является признанным признаком расстройств настроения, включая тяжелое депрессивное расстройство и биполярное расстройство. Когнитивные нарушения связаны с плохим общим функциональным исходом и, следовательно, являются важной характеристикой заболевания для оптимизации профессиональных и академических результатов пациентов, что приводит к поиску новых способов коррекции и профилактики [6-8].

Функции мозга и сердца, которые являются двумя основными поддерживающими органами человеческой жизни, тесно связаны. Многочисленные исследования разъяснили механизмы оси мозг-сердце и связанные с этим клинические проявления. Сердечно-сосудистые заболевания – наиболее частые проблемы по здоровью во всем мире. Гипоперфузия, вызванная нарушением работы сердца, является важным фактором риска снижения когнитивных способностей. Перфузия крови, иммунный ответ и окислительный стресс являются возможными основными механизмами когнитивной дисфункции, указывая на то, что гематоэнцефалический барьер, глиальные клетки и β -амилоид могут играть активную роль в этих механизмах. Клиницистам следует уделять больше внимания когнитивным функциям пациентов с заболеваниями сердца. Кроме того, дальнейшие исследования направлены на создание программ профилактики когнитивного дефицита и замедления прогрессирования уже имеющихся изменений [9].

В связи с вышеперечисленным актуальным считается исследование свойств препаратов, которые способны сохранить когнитивное функционирование.

В этой статье будет представлен краткий обзор результатов исследования эффектов от применения пептида IPH GAA, которые могут способствовать оптимизации когнитивного

функционирования и, следовательно, предоставлять дополнительные профилактические преимущества для общего состояния здоровья. Повышение уровней местных и системных биомаркеров, которые выделяются при применении пептидов и обладают протекцией, указывает на то, что их применение важно с точки зрения сохранности и восстановления функций органов на любом этапе жизни и при любых заболеваниях.

Цель. Изучить возможности пептидного комплекса IPH GAA.

Материал и методы. Нами были проведены тесты на материалах клеток. Нами были выбраны для оценки правильного онтогенеза и цитопротекторных свойств эмбриональные стволовые клетки, которые относятся к плюрипотентному типу, это значит, что они могут дифференцироваться во все три первичных зародышевых листка: эктодерму, энтодерму и мезодерму, из которых в дальнейшем образуются органы и головной мозг. Нами было изучена экспрессия генов Lhx 1, Lhx 2, Lhx 5, Otx 1, Otx 2, Pax 3, Pax 6, Emx 1, Emx 2 иммунофлуоресцентным методом (1:150, Abcam). Группы для исследования: измерение экспрессии молекул до начала исследования, контроль (добавление питательной среды, инкубирование сывороточным альбумином), добавление контрольного пептида дипептида Glu-Trp в концентрации 100 микрограммов (мкг); добавление пептида IPH GAA в концентрации 100 микрограммов (мкг). Для измерения уровня экспрессии генов применяли PCR-метод с использованием собственных праймеров и реагентов фирмы Novocasta и наборы моноклональных антител производства фирмы Biosource (Бельгия). Изучение препаратов проводили в конфокальном микроскопе Olympus FluoView FV1000, проводили измерение относительной площади экспрессии в %.

Для биохимического анализа нами были отобраны пациенты, которые имели нейродегенеративные нарушения, определяемые по Монреальской шкале в диапазоне 24,6-26,2 баллов, что относится к умеренным нарушениям (n=78 человек). Пациенты были разделены поровну на 2 группы. В первой группе не применялся пептид, во второй группе применялся пептид IPH GAA. Нами оценена экспрессия белка p53 с помощью флуоресцентной микроскопии, концентрация TNF с помощью иммуноферментного анализа (ИФА анализатор LisaScan EM) и уровень тау-протеина в буккальном эпителии. При исследовании буккального эпителия применялись иммуноглобулины конъюгированные с Alexa-648, протокол исследования – международный протокол консорциума RUS-SP-GER 2000, применялась флуоресцентная микроскопия, проводимая на конфокальном микроскопе

Olimpus FV 1000, система анализа микроскопических изображений обеспечивалась программным обеспечением Videotest 5.2

Клиническая эффективность применения пептида IPH GAA была изучена нами по субъективным данным по шкале ВАШ (0 баллов – максимальное хорошее состояние, 5 баллов - максимально плохое состояние), по динамике изменения когнитивных функций по Монреальской шкале и по оценке качества сна по шкале «Sleep Quality Scale».

Нами применялись немецкие пептиды IPH GAA, которые имеют все допуски и разрешения на рынки мира, такие как: сертификат WADA (антидопинг), сертификат MAFFA (безопасность), сертификат ORGANIC, сертификат HALAL, патентная защита: патент в Соединенных Штатах - Patent Application Publicatin (United States, No.:US2021/052534A1, date: Feb.25,2021), патент в Европейском Союзе № 016704471, патент в Российской Федерации № 645608, патент в Китайской Народной Республике № 30507522.

Эффективность применения пептида IPH GAA оценивалась нами через 3 месяца, 6 месяцев и 1 год.

При обработке данных исследования был проведен расчет средних интенсивных и экстенсивных величин с расчетом ошибки средней; выполнена оценка значимости различий двух совокупностей с применением критерия t Стьюдента (разность показателей считалась достоверной при $t > 2$, $p < 0,05$).

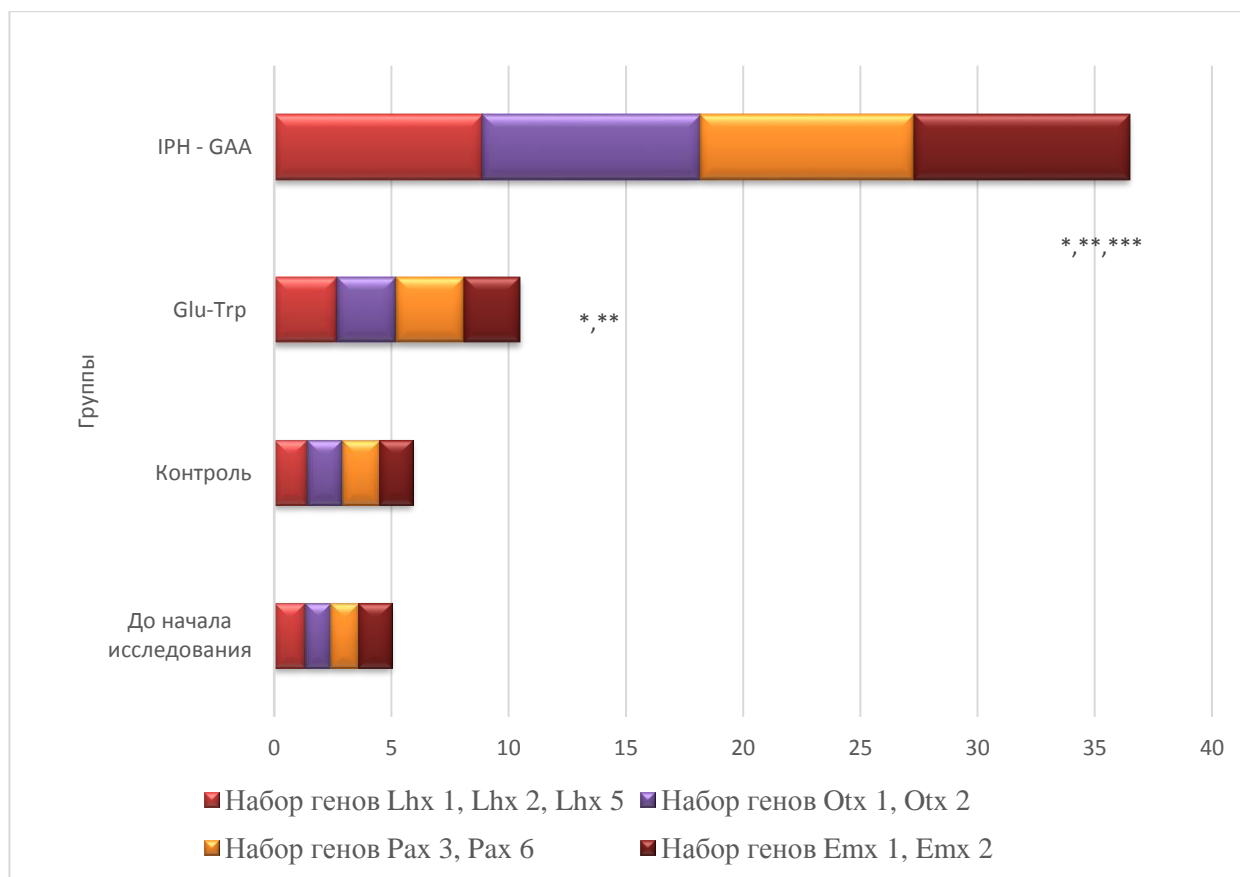
Результаты и обсуждение.

Молекулярно-генный уровень защиты головного мозга при применении пептида IPH GAA. В формировании ткани головного мозга участвует множество генов и молекулярных соединений. Нами была изучена экспрессия наиболее значимых генов, которые отвечают за формирование клеток и структур мозга.

Набор генов Lhx 1, Lhx 2, Lhx 5 отвечает за формирование подкорковых и корковых (архикортекс) отделов полушарий, набор генов Otx 1, Otx 2 отвечает за формирование Формирование структуры полушарий, включая кору мозга, набор генов Pax 3, Pax 6 регулирует миграцию нейробластов в дорсальных отделах полушарий, набор генов Emx 1, Emx 2 контролирует пролиферация клеток в развивающемся мозге, миграция нейробластов.

Сохранность экспрессии генного аппарата гарантирует изначальное нормальное развитие когнитивных способностей и продолжительность блокировки наследственных факторов развития нейродегенеративных заболеваний.

Для определения положительного влияния на формирование нормальных тканей головного мозга нами изучена экспрессия генов Lhx 1, Lhx 2, Lhx 5, Otx 1, Otx 2, Pax 3, Pax 6, Emx 1, Emx 2 при применении пептида IPH GAA (рисунок 1).



* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными;

** $p < 0,05$ по сравнению с контролем;

*** $p < 0,05$ между показателями уровня экспрессии при применении Glu-Trp и IPH GAA.

Рисунок 1. Экспрессия генов Lhx 1, Lhx 2, Lhx 5, Otx 1, Otx 2, Pax 3, Pax 6, Emx 1, Emx 2

Из приведенных данных видно, что после применения пептида IPH GAA нормальная экспрессия генов Lhx 1, Lhx 2, Lhx 5, Otx 1, Otx 2, Pax 3, Pax 6, Emx 1, Emx 2 достоверно суммарно повышается на 79,3%, что подтверждает цитопротекторные свойства пептида IPH GAA и его способность регулировать нормальное развитие головного мозга и когнитивных способностей на генном уровне.

Для углубленного изучения онкопротекторной функции пептида IPH GAA нами оценен синтез белка p53 без применения пептида и после применения пептида IPH GAA.

Белок p53 осуществляет контроль над течением процессов клеточного цикла, а также за отсутствием в геноме повреждений, которые могли бы привести к дальнейшему развитию патологии. P53-зависимый апоптоз позволяет избежать накопления мутаций, а, в случае, когда они уже возникли, p53-зависимый апоптоз позволяет элиминировать такие

потенциально опасные для организма клетки. Белок p53 активируется только тогда, когда клетка подвергается различным стрессам, таким как потеря теломер, повреждение ДНК, активация онкогенов и окислительный стресс. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК, а при сильном стрессорном сигнале — запуск апоптоза (Рисунок 2).

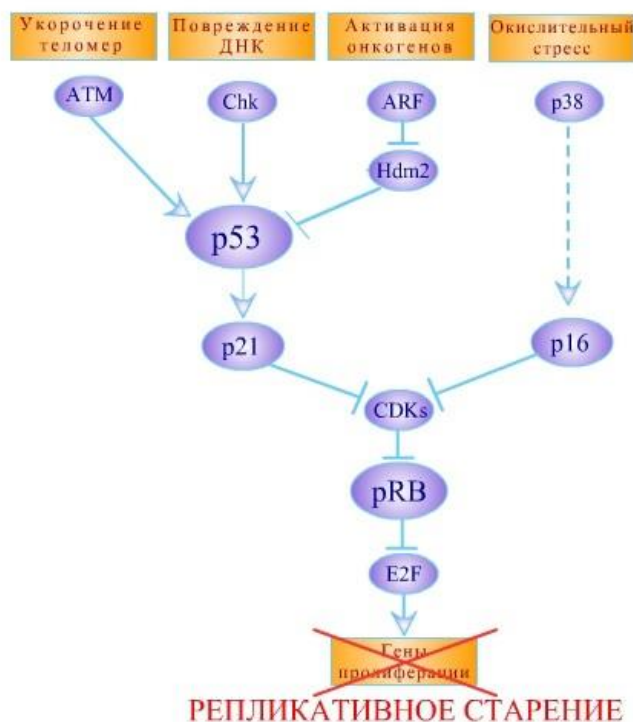
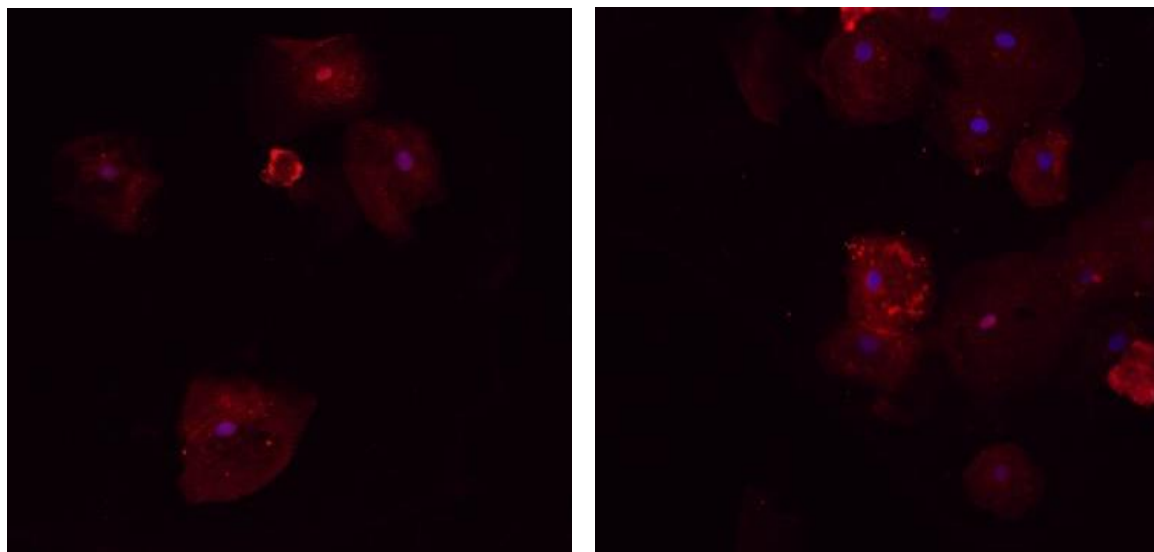


Рисунок 2. Схема участия белка p53 в процессах клеточного апоптоза.

Таким образом, p53 — фактор, запускающий транскрипцию группы генов и активирующийся при накоплении повреждений ДНК. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии. Функция белка p53 состоит в удалении из пула реплицирующихся клеток тех клеток, которые являются потенциально онкогенными.

Следовательно, нами была изучена экспрессия белка p53 после применения пептида IPH GAA. Данные представлены на рисунке 3.



А

Б

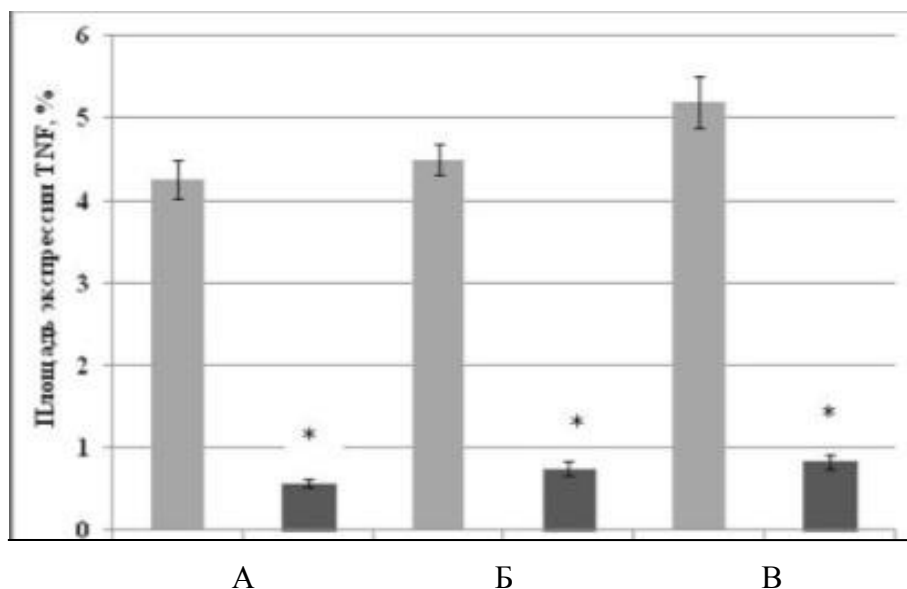
Рисунок 3. Экспрессия белка p53 (красное флуоресцентное свечение, микроскопия, 400x350). А - без применения пептида, Б - с применением пептида IPH GAA.

В ходе эксперимента доказано, что применение пептида IPH GAA повышает экспрессию онкосупрессора белка p53 на 59,3%, что показано в результате микроскопии на рисунке 2. Эти данные свидетельствуют о высокой онкопротекторной и антиоксидантной функции пептида IPH GAA в отношении головного мозга.

Биохимический уровень защиты головного мозга при применении пептида IPH GAA. Нейровоспаление – одна из важных причин когнитивной дисфункции. Доказано, что с возрастом развивается хроническое иммунное воспаления, называемое в современной литературе инфламейджингом. Одним из достоверных маркеров воспалительной реакции является фактор некроза опухоли альфа (TNF).

Повышение концентрации TNF вызывает появление основных признаков воспаления. В то время как высокие концентрации TNF вызывают шокоподобные симптомы, длительное воздействие низких концентраций TNF может привести к кахексии, синдрому истощения. Его высокий уровень можно обнаружить у тех пациентов, у кого имеется полипрагмазия, декомпенсированные возраст-ассоциированные заболевания, у онкологических больных.

Протекторное противовоспалительное действие пептида IPH GAA нами оценено по уровню TNF в сыворотке крови у пациентов с умеренными нейродегенеративными нарушениями в динамике времени без применения пептида и после применения пептида IPH GAA. Данные представлены на рисунке 4.



* $p < 0,05$ между показателями без применения пептида и показателями с применением пептида IPH GAA.

Рисунок 4. Уровень концентрации TNF в сыворотке крови в динамике времени наблюдения через 3 месяца (А), через 6 месяцев (Б) и через 1 год (В) применения пептида IPH GAA. Светло-серый цвет – без применения пептида, темно-серый цвет - с применением пептида IPH GAA.

Полученные данные доказывают, что применение пептида IPH GAA значительно снижает нейровоспаление у пациентов с умеренными нейродегенеративными нарушениями на 89,3%, 86,2%, 82,3%, соответственно, в динамике времени в догоспичной перспективе. Эти данные свидетельствуют о высокой антиоксидантной и иммунной функции пептида IPH GAA в отношении головного мозга в долгосрочной перспективе.

Далее нами оценен белок тау-протеин в буккальном эпителии пациентов с умеренными нейродегенеративными нарушениями. Тау-протеин – один из основных белков, связанных с рядом нейродегенеративных заболеваний, в том числе с болезнью Альцгеймера. Тау-белки преимущественно экспрессируются в ЦНС, где они помогают в сборке и поддержании стабильности. Ацетилирование тау-протеинов было обнаружено только в пораженной ткани головного мозга у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, что дало основания предположить, что оно может играть определенную роль в преобразовании тау-белков, связанном с началом и прогрессией нейродегенеративных нарушений.

Нами определен уровень тау-протеина в буккальном эпителии у пациентов с умеренными нейродегенеративными нарушениями в долгосрочной перспективе, данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика экспрессии белка тау-протеина при применении пептида IPH GAA в долгосрочной перспективе

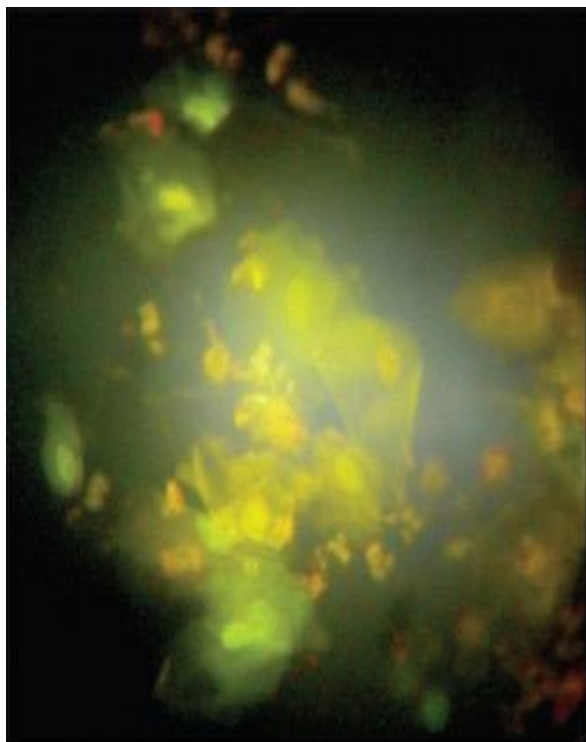
| Экспрессия | Нормальные значения | Через 3 месяца | | Через 6 месяцев | | Через 1 год | |
|--|---------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| | | Без применения IPH GAA | С применением IPH GAA | Без применения IPH GAA | С применением IPH GAA | Без применения IPH GAA | С применением IPH GAA |
| Anti-Tau [phosph S214] antibody (ab10891) (Abcam) (y.e.) | 0,1 - 2,5 | 7,9±1,1 | 4,8±0,8* | 6,8±0,8 | 3,0±1,1* | 6,1±0,7 | 3,1±0,7* |

* $p < 0,05$ между показателями без применения пептида и показателями с применением пептида IPH GAA.

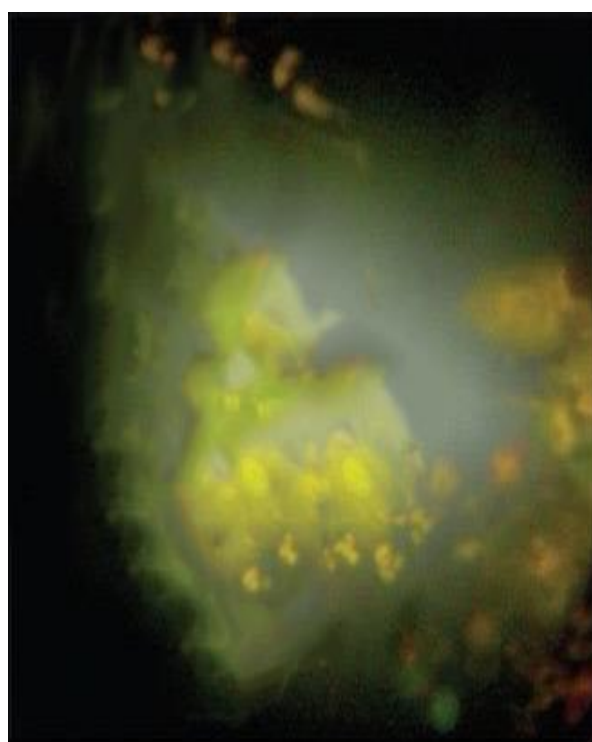
Полученные данные позволяют сделать вывод, что применение пептида IPH GAA способствует замедлению прогрессирования нейродегенеративных нарушений на 56,7%, 54,3%, 52,5%, соответственно, в динамике времени в долгосрочной перспективе. Эти данные свидетельствуют о высокой антиоксидантной и иммунной функции пептида IPH GAA в отношении головного мозга в долгосрочной перспективе.

Дополнительно нами был проведен сравнительный анализ экспрессии белка тау-протеина при микроскопии у пациентов до применения пептида и через 3 месяца после применения пептида IPH GAA (рисунок 5).

Полученные данные подтверждают тот факт, что применение пептида IPH GAA способствует замедлению прогрессирования нейродегенеративных нарушений в 2,1 раза, что является подтверждением высокой антиоксидантной и иммунной функции пептида IPH GAA в отношении головного мозга в долгосрочной перспективе.



А



Б

Рисунок 5. Экспрессия белка тау-протеина (желтое флуоресцентное свечение ядер белков тау-протеина, микроскопия, 400х350). А – до применения пептида, Б – через 3 месяца после применением пептида IPH GAA.

Клинический уровень защиты головного мозга при применении пептида IPH GAA. Клиническая эффективность применения пептида IPH GAA была изучена нами по субъективным данным, по динамике изменения баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных способностей и по оценке качества сна.

У пациентов с умеренными нейродегенеративными заболеваниями после применения пептида IPH GAA достоверно снизилась выраженность головокружений на 37,8%, трудность сосредоточиться на 38,9%, повысилось внимание на 24,5% и улучшилась реакция на 27,8% через 6 месяцев применения пептида IPH GAA с достоверной фиксацией улучшений в долгосрочной перспективе (таблица 2).

Также важно подчеркнуть, что у пациентов с умеренными нейродегенеративными заболеваниями после применения пептида IPH GAA достоверно снизилась выраженность когнитивного дефицита на 68,7%, что достигло 27,6 баллов в долгосрочной перспективе (через 1 год) (рисунок 6).

Таблица 2

Динамика субъективных ощущений при применении пептида IPH GAA в
 долгосрочной перспективе

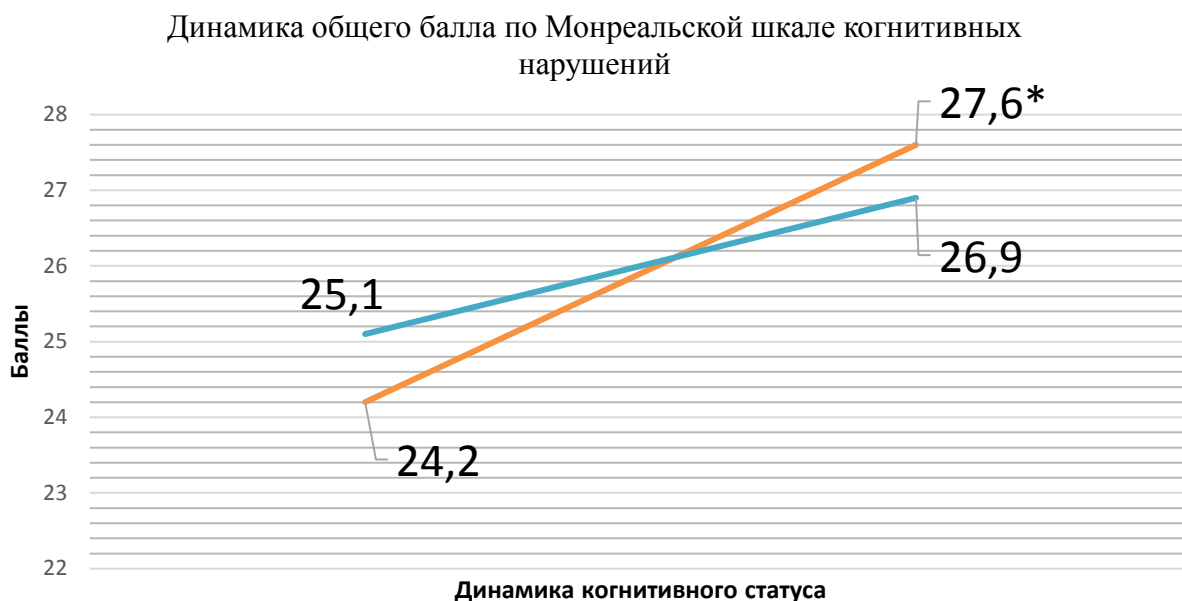
| Показатель, баллы | Через 3 месяца | | Через 6 месяцев | | Через 1 год | |
|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| | Без применен ия IPH GAA | С примене нием IPH GAA | Без применен ия IPH GAA | С примене нием IPH GAA | Без применен ия IPH GAA | С приме нием IPH GAA |
| Выраженность головокружения | 3,1±0,3 | 2,2±0,2* | 3,2±0,1 | 2,1±0,1* | 3,1±0,1 | 1,1±0,1* |
| Трудность сосредоточиться | 3,2±0,2 | 3,2±0,1 | 3,5±0,2 | 1,7±0,2* | 3,4±0,2 | 0,7±0,2* |
| Снижение внимания | 3,3±0,4 | 3,2±0,5 | 3,1±0,2 | 1,4±0,1* | 3,2±0,2 | 0,2±0,1* |
| Замедленность реакций | 3,3±0,1 | 3,3±0,2 | 3,2±0,1 | 1,3±0,2* | 3,8±0,1 | 0,8±0,2* |

* $p < 0,05$ между показателями без применения пептида и показателями с применением пептида IPH GAA

Далее нами проводилась оценка качества сна, который также зависит от состояния когнитивного функционирования и может быть следствием не только возрастных изменений организма, следствием психических перегрузок, но и предиктором развития нейродегенеративных заболеваний.

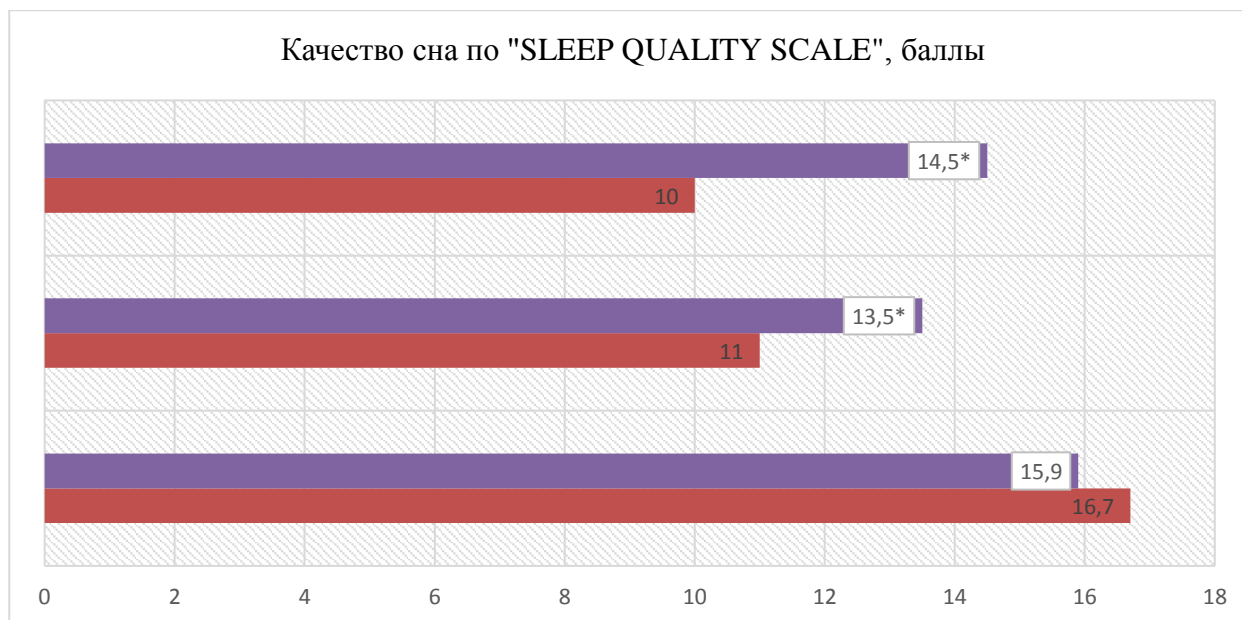
Полученные данные по состоянию сна в долгосрочной перспективе представлены на рисунке 7.

При оценке качества сна у пациентов с умеренными нейродегенеративными заболеваниями отмечено следующее. Через 3 месяца применения пептида IPH GAA никаких достоверных и значимых улучшений обнаружено не было, однако уже через 6 месяцев после применения пептида IPH GAA достоверно достоверно улучшились параметры сна на 44,3% с достоверной фиксацией улучшений в долгосрочной перспективе (рисунок 6).



* $p < 0,05$ между показателями без применения пептида и показателями с применением пептида IPH GAA.

Рисунок 6. Динамика когнитивного статуса в долгосрочной перспективе через 1 год. Бирюзовый цвет – без применения пептида, оранжевый цвет - с применением пептида IPH GAA.



* $p < 0,05$ между показателями без применения пептида и показателями с применением пептида IPH GAA.

Рисунок 7. Динамика качества сна в долгосрочной перспективе. Снизу вверх показатели через 3 месяца, через 6 месяцев и через 1 год. Красный цвет – без применения пептида, фиолетовый цвет - с применением пептида IPH GAA.

Таким образом, клинически применение пептида IPH GAA способно благоприятно влиять на когнитивное функционирование, что выражалось в снижении выраженности головокружений на 37,8%, трудности сосредоточиться на 38,9%, повышении внимания на 24,5% и улучшении реакции на 27,8%, снижении выраженности когнитивного дефицита на 68,7% и улучшении параметров сна на 44,3% в долгосрочной перспективе (1 год).

Выводы:

1. После применения пептида IPH GAA нормальная экспрессия генов Lhx 1, Lhx 2, Lhx 5, Otx 1, Otx 2, Pax 3, Pax 6, Emx 1, Emx 2 достоверно суммарно повышается на 79,3%, что подтверждает цитопротекторные свойства пептида IPH GAA и его способность регулировать нормальное развитие головного мозга и когнитивных способностей на генном уровне.

2. Применение пептида IPH GAA повышает экспрессию онкосупрессора белка p53 на 59,3%, что свидетельствует о высокой онкопротекторной и антиоксидантной функции пептида IPH GAA в отношении головного мозга.

3. Применение пептида IPH GAA значительно снижает нейровоспаление у пациентов с умеренными нейродегенеративными нарушениями на 82,3% в догосрочной перспективе.

4. Применение пептида IPH GAA способствует замедлению прогрессирования нейродегенеративных нарушений в 2,1 раза, что является подтверждением высокой антиоксидантной и иммунной функции пептида IPH GAA в отношении головного мозга в долгосрочной перспективе.

5. Клинически применение пептида IPH GAA способно благоприятно влиять на когнитивное функционирование, что выражалось в снижении выраженности головокружений на 37,8%, трудности сосредоточиться на 38,9%, повышении внимания на 24,5% и улучшении реакции на 27,8%, снижении выраженности когнитивного дефицита на 68,7% и улучшении параметров сна на 44,3% в долгосрочной перспективе (1 год).

Список литературы

1. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Неуязвимые. Книга о здоровье. М.: Дискурс. 2021, 336 с.
2. Fink HA, Jutkowitz E, McCarten JR, et al. Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2018;168(1):39–51.

3. Ованесов К.Б., Арушанян Э.Б., Щуровская И.Ю. [и др.]. Влияние пираретама на цветоразличительную функцию сетчатки глаза у лиц, перенесших черепно-мозговую травму. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003;4(66):6-8
4. Ованесов К.Б., Иванов А.В., Щуровская И.Ю., Шикина И.Б. Влияние пираретама на светочувствительность сетчатки глаза и время зрительно-моторной реакции у лиц, перенесших черепно-мозговую травму. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002; 6(65):64-66.
5. Butler M, Nelson VA, Davila H, et al. Over-the-counter supplement interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2018;168(1):52–62.
6. Monastero R, Cicero CE, Baschi R, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the Parkinson's Disease Cognitive Study (PACOS). *J Neurol.* 2018;265(5):1050–1058.
7. Шикина И.Б., Вардосанидзе С.Л, Сорокина Н.В., Эккерт Н.В. Проблемы лечения пациентов пожилого и старческого возраста в многопрофильном стационаре. Проблемы управления здравоохранением. – 2006; 6 (31): 61-64.
8. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Султанова С.С., Люцко В.В. [и др.]. Биопсихосоциальная модель активизирующего ухода за людьми пожилого и старческого возраста на дому. Успехи геронтологии. 2019;1-2 (32):243-249
9. Feng L, Zin Nyunt MS, Gao Q, Feng L, Yap KB, Ng TP. Cognitive frailty and adverse health outcomes: findings from the Singapore Longitudinal Ageing Studies (SLAS). *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(3):252–258.

References

1. Ilnickii A.N., Prashchayeu K.I. Neujazvimye. Kniga o zdorov'e [Invulnerable. The book about health]. M.: Diskurs [Discourse]. 2021, 336 p. (In Russian).
2. Fink HA, Jutkowitz E, McCarten JR, et al. Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2018;168(1):39–51.
3. Ovanesov K.B., Arushanyan E.B., Shchurovskaya I.Yu. [et al.]. Vliyanie piracetama na cvetorazlichitel'nyuyu funkciyu setchatki glaza u lic, perenessih cherepno-mozgovuyu travmu. [Effects of piracetam on retinal color-distinguishing function in individuals who have suffered traumatic brain injury]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* [Experimental and clinical pharmacology]. 2003;4(66):6-8 (In Russian)

4. Ovanesov KB, Ivanov AV, Shchurovskaya IY, Shikina IB. The effect of piracetam on the photosensitivity of the retina and the time of visual-motor reaction in persons who have suffered a traumatic brain injury. [The effect of piracetam on the photosensitivity of the retina and the time of visual-motor reaction in persons who have suffered a traumatic brain injury]. *Experimental and clinical pharmacology*..[*Experimental and clinical pharmacology*]. 2002; 6(65):64-66. (In Russian)
5. Butler M, Nelson VA, Davila H, et al. Over-the-counter supplement interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2018;168(1):52–62.
6. Monastero R, Cicero CE, Baschi R, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the Parkinson's Disease Cognitive Study (PACOS). *J Neurol*. 2018;265(5):1050–1058.
7. Shikina I.B., Vardosanidze S.L., Sorokina N.V., Ekkert N.V. Problemy lecheniya pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta v mnogoprofil'nom stacionare. [Problems of treatment of elderly and senile patients in a multidisciplinary hospital]. *Problemy upravleniya zdavoohraneniem*. [Health management issues]. 2006; 6 (31): 61-64. (In Russian)
8. Ilnitsky A.N., Proshchaev K.I., Sultanova S.S., Lyutsko V.V. Biopsihosocial'naya model' aktiviruyushchego uhoda za lyud'mi pozhilogo i starcheskogo vozrasta na domu. [and others]. [Biopsychosocial model of activating care for elderly and senile people at home. *Uspekhi gerontologii*. [Successes of gerontology]. 2019;1-2 (32):243-249 (In Russian)
9. Feng L, Zin Nyunt MS, Gao Q, Feng L, Yap KB, Ng TP. Cognitive frailty and adverse health outcomes: findings from the Singapore Longitudinal Ageing Studies (SLAS). *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(3):252–258.

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

Ильницкий Андрей Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва; 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91; старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения» ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: a-ilnitski@yandex.by, ORCID: 0000-0002-1090-4850. SPIN-код: 5286-6967

Рыжкова Елена Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии гериатрии и антивозрастной медицины, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91; научный сотрудник, Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология» (АНО НИМЦ «Геронтология»), 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 116, стр. 1, оф. 321; e-mail: dr.elenakorshun@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1772-4526, SPIN-код: 8367-1056

Фесенко Эльвира Витальевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научноклинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91, e-mail: longtermcare.fmba@gmail.com. ORCID 0000-0003-2187-5060; SPIN-код – 8131-1586

Пономарев Алексей Сергеевич - кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России), 620028, Россия, обл. Свердловская, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, ORCID 0000-0002-2830-0334; SPIN-код: 8661-1110

Information about authors

Andrey N. Ilnitski, MD, Professor, Head of the Department of Therapy, Geriatrics and Anti-Aging Medicine, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, 125371, Russia, Moscow, Volokolamskoe highway, 91; senior researcher of the laboratory «Aging Problems» Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation, 308015, Russia, Belgorod, st. Pobedy, 85; e-mail: a-ilnitski@yandex.by, ORCID: 0000-0002-1090-4850, SPIN-код: 5286-6967

Ryzhkova Elena Igorevna- Candidate of medical Sciences, assistant professor of the Department of therapy, geriatrics and anti-aging medicine, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, 125371, Moscow, Volokolamsk sh., 91; researcher in Independent noncommercial organization «Research Medical Centre «GERONTOLOGY», 125371, Moscow, Volokolamskoe highway, 116, b.1, of. 321; e-mail: dr.elenakorshun@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1772-4526, SPIN-код: 8367-1056

Fesenko Elvira Vitalievna - PhD in Medical sciences, associate professor of Department of Internal Diseases, Geriatrics and Anti-aging Medicine, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, 125371, Russia, Moscow, Volokolamskoe highway, 91, e-mail: longtermcare.fmba@gmail.com, ORCID 0000-0003-2187-5060, SPIN-код – 8131-1586.

Ponomarev Alexey Sergeevich - PhD, assistant professor of the anatomy department, Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Urals State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBI НРБ «USMU» МОН Russia), 620028, Russia, Sverdlovsk region, Yekaterinburg, Repina str., 3, ORCID 0000-0002-2830-0334; SPIN-код: 8661-1110

Статья получена: 01.09.2022 г.

Принята к публикации: 29.12.2022 г.