

УДК 615.275.4



Перспективы применения оригинального препарата на основе сукцината гексапептида с целью органопротекции при различных заболеваниях

Х.Г. Омарова¹, Н.Ю. Пшеничная^{1,2}, А.В. Горелов^{1,3}, В.С. Щербакова⁴,
К.Я. Заславская⁵, П.А. Белый³, А.В. Таганов²

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки

«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора,
Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева»,
Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

E-mail: omarova71@inbox.ru

Получена 05.11.2024

После рецензирования 30.07.2025

Принята к печати 15.08.2025

Цель. Проанализировать и обобщить имеющиеся результаты экспериментальных и клинических научных исследований синтетических аналогов лей-энкефалина и оценить возможности расширения спектра применения оригинального препарата на основе сукцината гексапептида в перспективе у пациентов с заболеваниями различной этиологии.

Материалы и методы. Проведён анализ данных научной литературы в базах PubMed, eLibrary.ru и CyberLeninka. Глубина поиска составила 50 лет (с 1976 по 2024 гг.), список литературы включает 60 научных работ.

Результаты. Установлено, что благодаря антиоксидантным, иммуномодулирующим, противовоспалительным свойствам, аналоги опиоидных пептидов широко применяются в России и за рубежом. Приведён ряд экспериментальных и клинических исследований, который доказывает, что агонисты δ -опиоидных рецепторов могут «смягчать» повреждения органов при самых разных заболеваниях, сопровождающихся оксидативным стрессом и эндотелиальной дисфункцией. Установлено, что их дозозависимый регуляторный эффект реализуется при внутривенном, внутримышечном и интраназальном введении. Проанализирована терапевтическая эффективность аналогов лей-энкефалина на основе тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина и отражены перспективы использования в клинической практике нового оригинального отечественного лекарственного препарата Амбервин® Пульмо с включением солей янтарной кислоты.

Заключение. Информация о функциональных свойствах аналогов лейцин-энкефалина, представленная в обзоре научных публикаций, свидетельствует о широких перспективах применения лекарственных препаратов на основе тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина с включением соли янтарной кислоты в комплексной терапии различных заболеваний с целью органопротекции.

Ключевые слова: дельта-опиоидный рецептор; аналоги лейцин-энкефалина и производные; тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат (даларгин); сукцинат; острый респираторный дистресс-синдром; цитокиновый шторм; COVID-19; органопротекция; синдром ишемии-реперфузии

Список сокращений: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; АПФ 2 — ангиотензинпревращающий фермент 2; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; ОП — опиоидные пептиды; ИЛ — интерлейкин; ФНО — фактор некроза опухоли; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПОЛ — перекисное окисление липидов.

Для цитирования: Х.Г. Омарова, Н.Ю. Пшеничная, А.В. Горелов, В.С. Щербакова, К.Я. Заславская, П.А. Белый, А.В. Таганов. Перспективы применения оригинального препарата на основе сукцината гексапептида с целью органопротекции при различных заболеваниях. *Фармация и фармакология*. 2025;13(5):338-349. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-338-349

© Х.Г. Омарова, Н.Ю. Пшеничная, А.В. Горелов, В.С. Щербакова, К.Я. Заславская, П.А. Белый, А.В. Таганов, 2025

For citation: Kh.G. Omarova, N.Yu. Pshenichnaya, A.V. Gorelov, V.S. Shcherbakova, K.Ya. Zaslavskaya, P.A. Bely, A.V. Taganov. Prospects for the use of an original medicine based on hexapeptide succinate for organ protection in various diseases. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(5):338-349. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-338-349

Prospects for the use of an original medicine based on hexapeptide succinate for organ protection in various diseases

Kh.G. Omarova¹, N.Yu. Pshenichnaya^{1,2}, A.V. Gorelov^{1,3}, V.S. Shcherbakova⁴,
K.Ya. Zaslavskaya⁵, P.A. Bely³, A.V. Taganov²

¹ Central Research Institute of Epidemiology,
3A Novogireevskaya Str., Moscow, Russia, 111123

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1 Barrikadnaya Str., Bldg 1, Moscow, Russia, 125993

³ Russian University of Medicine,
20/1 Delegatskaya Str., Moscow, Russia, 127473

⁴ Tver State Medical University,
4 Sovetskaya Str., Tver, Russia, 170100

⁵ National Research Ogarev Mordovia State University,
68 Bolshevistskaya Str., Saransk, Russia, 430005

E-mail: omarova71@inbox.ru

Received 05 Nov 2024

After peer review 30 July 2025

Accepted 15 Aug 2025

The aim. To analyze and summarize the available results of experimental and clinical scientific studies of synthetic analogs of leu-enkephalin; to evaluate the expansion of the spectrum of application of the original medicine based on hexapeptide succinate in patients with various diseases of different etiologies.

Materials and methods. An analysis of scientific literature data in the PubMed, eLibrary.ru and CyberLeninka databases was carried out. The search depth was 50 years (from 1976 to 2024), the list of references includes 60 scientific papers.

Results. It was revealed that receptors for endogenous opioid peptides are widespread in living organisms. Modern neuropharmacology recognizes 4 main types of opioid receptors: μ (MOR) — mu, δ (DOR) — delta, κ (KOR) — kappa and NOP — nociceptive receptor, which bind to endogenous opioids such as enkephalins, endorphins, endomorphins, dynorphins and nociceptin. Due to their antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory properties, analogs of opioid peptides are widely used in Russian medicine. A number of experimental and clinical studies are presented, to prove that agonists of delta-opioid receptors can “soften” organ damage in a variety of diseases accompanied by oxidative stress and endothelial dysfunction. The dose-dependent regulatory effect is realized with intravenous, intramuscular and intranasal administration. The therapeutic efficacy of leu-enkephalin analogs based on tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine is analyzed, and the prospects for using the new original Russian medicine Ambervin® Pulmo with the inclusion of succinic acid salts are also discussed.

Conclusion. The information on the functional properties of leucine-enkephalin analogs presented in the article indicates broad prospects for the use of medicines based on tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine with the inclusion of succinic acid salt in the complex therapy of many diseases for the purpose of organ protection.

Keywords: delta opioid receptor; leucine-enkephalin analogs and derivatives; tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine diacetate (dalargin); succinate; acute respiratory distress syndrome; cytokine storm; COVID-19; organ protection; ischemia-reperfusion

Abbreviations: WHO — World Health Organization; ARVI — acute respiratory viral infection; ACE 2 — angiotensin-converting enzyme 2; ARDS — acute respiratory distress syndrome; OP — opioid peptides; IL — interleukin; TNF — tumor necrosis factor; CHD — coronary heart disease; LPO — lipid peroxidation.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 была официально объявлена завершённой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в мае 2023 года, однако периодические, в том числе сезонные, подъемы заболеваемости этой инфекцией все также продолжают представлять угрозу здоровью всего человечества¹. Регистрируются случаи

заболевания, требующие госпитализации и приводящие к смертельным исходам. Ключевой проблемой становится быстрая эволюция вируса: появляющиеся варианты штаммов SARS-CoV-2 всё чаще оказываются резистентными к иммунной защите, сформированной после предыдущих инфекций или вакцинации.

Вирус связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) на поверхности клетки и проникает внутрь, где использует клеточные механизмы для репликации своего генома и синтеза вирусных частиц. Этот процесс инициирует воспалительный ответ,

¹ После окончания международной чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения ЕРБ ВОЗ запускает план перехода к новому этапу действий в связи с COVID-19. Режим доступа: <https://www.who.int/europe/ru/news/item/12-06-2023-with-the-international-public-health-emergency-ending--who-europe-launches-its-transition-plan-for-covid-19>

характеризующийся активацией иммунных клеток и высвобождением провоспалительных цитокинов, что приводит к развитию воспаления в поражённых тканях [1, 2].

Разнообразие клинических проявлений в остром периоде заболевания обусловлено тем, что АПФ2 — основной рецептор входа SARS-CoV-2, который экспрессируется на мембранах клеток самых разных органов и тканей. Клетки слизистой оболочки ротовой и носовой полости, лёгких, сердца, пищеварительного тракта, печени, почек, селезёнки, мозга, а также стенки сосудов могут быть поражены, что объясняет значительный спектр потенциального повреждения органов при инфицировании SARS-CoV-2 [1, 2].

Последние исследования показали, что ряд симптомов может сохраняться в течение длительного времени после перенесённой инфекции. Данное состояние, которое может развиваться как у пациентов с лёгким течением COVID-19, так и у тех, кто перенёс заболевание в тяжёлой форме, затрагивающее различные органы и системы, включая дыхательную, сердечно-сосудистую, нервную, желудочно-кишечную и опорно-двигательную системы, получило название «длительный COVID» (Long COVID) и было признано научным сообществом. Самые распространённые симптомы Long COVID — усталость, одышка, нарушения работы сердца, когнитивные расстройства, включая проблемы с памятью и концентрацией внимания, нарушение сна, симптомы посттравматического стрессового расстройства, миалгии и головные боли [1].

Известно, что ухудшение состояния пациентов на фоне новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 связано с повышением содержания цитокинов, что может приводить к таким осложнениям, как пневмония и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [2, 3]. В свою очередь, исходом этих состояний могут стать полиорганная недостаточность и летальный исход.

Окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция лежат в основе многих тяжёлых заболеваний разной этиологии и приводят к повреждениям органов и тканей на клеточном уровне. В связи с этим поиск эффективных противовоспалительных препаратов с органопротективными свойствами стал особенно актуальной задачей в период пандемии COVID-19 и продолжает оставаться одним из самых востребованных запросов медицинского сообщества. Безопасность широкого спектра доз, высокая эффективность и минимальное количество нежелательных реакций — основные требования, предъявляемые к лекарственным препаратам. Известно, что аналоги опиоидных пептидов (ОП), которые соответствуют этим параметрам, применяются в клинической практике в России [4].

В настоящее время уже накоплено достаточно доказательств того, что агонисты дельта-опиоидных рецепторов могут смягчать повреждения разных органов. Синтетические аналоги лей-энкефалина нашли применение в схемах патогенетической терапии при многих заболеваниях: язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатитах, пневмониях различного генеза, COVID-19, ОРДС, метаболических и токсико-химических поражениях печени, синдроме полиорганной недостаточности, септическом шоке, ишемическом инсульте, инфаркте миокарда. Несмотря на гетерогенность этиологии заболеваний, при которых применялись синтетические аналоги лей-энкефалинов и неясный механизм их действия, они продемонстрировали выраженные органопротективные свойства, что показано в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. Разработка лекарственных препаратов на основе регуляторных пептидов на сегодняшний день является одним из перспективных направлений и позволяет расширить спектр их применения при различных заболеваниях.

ЦЕЛЬ. Проанализировать и обобщить имеющиеся результаты экспериментальных и клинических научных исследований синтетических аналогов лей-энкефалина и оценить расширение спектра применения оригинального препарата на основе сукцината гексапептида в перспективе у пациентов с различными заболеваниями вне зависимости от этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были использованы поисковые базы данных PubMed, КиберЛенинка, eLibrary.ru. В качестве ключевых слов для поиска использовали: «дельта-опиоидный рецептор» (opioid receptor), «аналоги лейцин-энкефалина и производные» (leu-enkephalin, leucine/analogs and derivatives), «тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат (даларгин)»; «сукцинат» (succinate); «острый респираторный дистресс-синдром» (acute respiratory distress syndrome); «цитокиновый шторм» (cytokine storm); COVID-19, «органопротекция» (organ protection), «ишемическо-реперфузионное повреждение» (ischemia-reperfusion injury).

Простой поиск «leucine enkephalin» в PubMed (на 11.07.2024) продемонстрировал около 30 000 результатов. Пик публикационной активности по ключевым словам «opioid receptor» или «opioid peptide» отмечается на 2000-е и 2010-е годы. Например, в 1986 году по этим запросам найдено около 700 статей, в то время как в 2016 — 2500, а в 2021 — 2800. Количество статей по опиоидным пептидам («opioid peptide») стабильно составляет сотни в год. В 2024 году (данные до 11.07.2024) уже опубликовано >300 статей по этому запросу.

Глубина поиска составила 50 лет (с 1976 по 2024 гг.). Большинство исследований проводились на экспериментальных моделях *in vitro* или моделях *in vivo*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Доклинические исследования

Исследования *in vitro*

Опиоиды представляют собой природные, синтетические или полусинтетические химические соединения, которые взаимодействуют с опиоидными рецепторами, вызывая анальгезию и другие физиологические эффекты [5]. Их клиническое применение началось после выделения морфина из опийного мака (*Papaver somniferum* L.) в 1806 году. Среди алкалоидов опиума фармакологическую значимость представляют морфин (10–15%), кодеин (1–3%), носкапин (4–8%), папаверин (1–3%) и тебаин (1–2%) [6]. Эти экзогенные лиганды связываются с теми же рецепторами, что и эндогенные ОП, включая энкефалины, эндорфины, эндоморфины, динорфины и ноцицептин/орфанин.

Гипотеза о существовании опиоидных рецепторов была впервые предложена в 1950-х годах, однако экспериментальные доказательства их разнообразия были получены лишь в 1970-х годах при изучении механизмов действия анальгетиков. Таким образом, были обнаружены первые два типа опиоидных рецепторов, которые были названы в честь препаратов, использованных в этих исследованиях, чтобы различать их: мю (μ) — для морфина и каппа (κ) — для кетоциклазоцина [7]. Третий тип опиоидных рецепторов был обнаружен в семьях мышей — его фармакологический профиль существенно отличался от ранее идентифицированных (μ и κ) и был назван дельта (δ), чтобы обозначить это различие [8]. Вместе μ , κ и δ , опиоидные рецепторы (MOR, KOR, DOR соответственно) считаются классическими опиоидными пептидными рецепторами на основании их структурной гомологии и чувствительности к неселективному антагонисту опиоидных рецепторов — налоксону [9].

Позднее был идентифицирован четвертый тип рецептора, структурно гомологичный классическим опиоидным рецепторам, но не чувствительный к традиционным опиоидным лигандам [10]. После открытия его эндогенных лигандов — ноцицептина [11] и орфанина [12] — рецептор стал обозначаться как NOR (ноцицептиновый рецептор). Несмотря на структурное сходство, NOR часто исключают из классической группы из-за его нечувствительности к налоксону.

Четыре основных семейства эндогенных ОП демонстрируют преимущественную активность в

отношении соответствующих рецепторных систем: β -эндорфины (MOR), динорфины (KOR), энкефалины (DOR) и ноцицептин/орфанин (NOR) [13]. Однако как эндогенные, так и экзогенные опиоиды редко проявляют абсолютную селективность и чаще активируют разные типы рецепторов [14].

Опиоидные рецепторы широко представлены в ЦНС и периферической нервной системе [15]. На периферии они экспрессируются в лёгких, сердце, почках, тонком кишечнике и поджелудочной железе, модулируя органнне функции, воспалительные процессы и гомеостаз [16]. Дополнительная локализация включает нейроэндокринные клетки (надпочечники, гипоталамус), иммунные клетки (лейкоциты) и эктодермальные клетки, где опиоидные рецепторы участвуют в регуляции ноцицепции и воспаления [5]. Сигнальная трансдукция осуществляется через взаимодействие с эндогенными лигандами (β -эндорфины, динорфины, энкефалины, ноцицептины), обеспечивающими поддержание гомеостаза в физиологических условиях.

Значение ОП в регуляции физиологических систем было последовательно раскрыто во второй половине XX — начале XXI века. Первоначально их действие связывали исключительно с ЦНС через μ -, δ - и κ -рецепторы [14, 17], но позднее выявили их периферические эффекты, включая модуляцию иммунного ответа (например, мет-энкефалин при ревматоидном артрите) [18, 19]. ОП образуются из трёх основных предшественников (проопиомеланокортина, проэнкефалина, продинорфина) путём протеолитического процессинга с последующими модификациями (ацетилирование, фосфорилирование), определяющими их активность [20].

Периферические эффекты (снижение перистальтики, модуляция воспаления) опосредованы всеми рецепторами: MOR — угнетение дыхания, запор; DOR — кардиопротекция, антидепрессивный эффект; KOR — седация, модуляция настроения, диурез; NOR — опосредует биполярные болевые эффекты: гипералгезию (низкие дозы) и анальгезию (высокие дозы) [21]. Кроме того, известно о двух подтипах δ -рецепторов, которые связываются с энкефалинами (предшественником которых является проэнкефалин). Они играют немаловажную роль в анальгезии и снижении моторики желудка [20, 22].

Опиоидная система считается одной из самых сложных нейромедиаторных систем организма, играющей решающую роль в основных биологических процессах. Использование экзогенных опиоидов для анальгезии имеет ограничения из-за их нежелательных побочных эффектов, включая седацию, угнетение дыхания и запоры. Однако эксперименты показали, что препараты, связывающиеся с δ -опиоидными

рецепторами (DOR), не оказывают побочных эффектов на дыхательную систему и ЖКТ. Активация DOR усиливает сигналы, способствующие выживанию, и уменьшает окислительное повреждение нейронов [23], а активация DOR уменьшает ионный дисбаланс, вызванный гипоксией [24]. Показано, что степень угнетения дыхания зависит от стимулируемого рецептора: MOR вызывает более значительное снижение частоты дыхания, чем DOR и KOR [25]. Таким образом, разработка препаратов, специфичных к DOR, может оказаться клинически полезной.

Недавние исследования показывают, что энкефалины действуют как модуляторы сердечной функции и играют жизненно важную роль в старении, ишемическом preconditionировании, сердечной недостаточности и гипертонии [26]. Биологическая активность пептидов во многом определяется их посттрансляционными модификациями, такими как ацетилирование, фосфорилирование, метилирование и гликозилирование [27, 28]. Особый интерес представляют ОП — эндорфины и энкефалины, которые активно участвуют в регуляции иммунных процессов. Их синтез осуществляется различными клетками иммунной системы, включая макрофаги, лимфоциты, моноциты и тучные клетки [29].

Продукция этих пептидов находится под цитокиновым контролем: в частности, уровень энкефалина повышается под влиянием интерлейкина-4 (ИЛ-4), ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) [30, 31].

Различные классы пептидов демонстрируют разнонаправленное влияние на антителообразование в моделях воспаления, тогда как α -эндорфин и лей-энкефалин подавляют этот процесс, β -эндорфин усиливает его в 2–3 раза [32].

Действие ОП на иммунные реакции характеризуется дозозависимостью: физиологические концентрации стимулируют иммунитет, высокие — угнетают [33]. Исследование С.В. Гейна и соавт. (2020) продемонстрировало их модулирующее влияние не только на гуморальное, но и на клеточное звено иммунитета, включая функциональную активность NK-клеток, пролиферацию Т-эффекторов и хемотаксис лейкоцитов: β -эндорфин повышает активность NK-клеток через MOR-рецепторы, а энкефалины ингибируют пролиферацию Т-лимфоцитов [34].

Важным аспектом является участие ОП в регенераторных процессах. Установлено, что лейкоциты усиливают синтез эндорфинов в очаге воспаления, которые в свою очередь стимулируют фагоцитарную активность нейтрофилов [35]. Кроме того, повышенная секреция энкефалинов иммунокомпетентными клетками также усиливает бактерицидную активность сыворотки крови [36].

Исследования *in vivo*

Согласно данным исследования С.W. Tang и соавт., экспериментальное введение лей-энкефалина в дозе 5 мг/кг повышало выживаемость лабораторных животных. Показано, что данный эффект ассоциирован со снижением сывороточных уровней не только «ранних» провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1), но и «позднего» медиатора воспаления — HMGB1. Важно отметить, что эффективность ОП сохранялась как на начальном этапе развития модели септического шока, так и в более поздней фазе [37].

Противовоспалительные свойства синтетического аналога лей-энкефалина были подтверждены в работах российских исследователей (2020): на модели острого респираторного дистресс-синдрома у мышей его применение достоверно снижало летальность [38, 39].

В серии экспериментов на крысах было установлено, что тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина улучшает показатели метаболизма коллагена в тканях печени и почек в условиях повторяющегося стресса, а также усиливает метаболическую активность почек при экспериментальном сахарном диабете [40].

Стресс-протективная активность препарата была продемонстрирована в нескольких экспериментальных и клинических работах. Например, 28-дневный курс интраназального введения гексапептида (0,2 мг/кг) на фоне ulcerогенного стресса привёл к нормализации индекса распределения молекул средней массы в сыворотке крови крыс [41]. Нормализация площади ядрышек гепатоцитов и снижение интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) отмечались в печени и сыворотке крови крыс, перенёсших антенатальную гипоксию и получавших внутрибрюшинное введение аналога лей-энкефалина (100 мкг/кг), что свидетельствует о выраженной антиоксидантной защите [42, 43]. Кроме того, в работе Н.А. Бебяковой с соавт. было показано, что на фоне острого стресса введение пептида крысам вызывало достоверное повышение уровня NO по сравнению с контролем ($p < 0,001$), что подтверждает его стресс-лимитирующие свойства и взаимодействие с эндотелиальными факторами [44].

Экспериментальные данные также свидетельствуют об участии ОП в нейроэндокринной регуляции процессов, связанных с приёмом пищи и пищеварением. Оказалось, что энкефалины играют важную роль в контроле когнитивных функций, таких как обучение и память, а также в регуляции аппетита, жажды и полового поведения. По результатам сравнительного исследования Т.А. Сзырук и соавт. (2012), проведённого на мышах, получавших высококалорийную пищу, было установлено, что введение эндогенных опиоидов

способствует повышению энергетического обмена и снижает интенсивность набора массы. В связи с этим, агонисты δ -опиоидных рецепторов можно охарактеризовать не только как средства, способные корректировать пищевое поведение, но и устранять метаболические нарушения [45]. Конечно, данные, полученные в ходе испытаний на животных моделях, еще предстоит изучить для применения в клинической практике.

Клинические исследования

Первый в мире пептидный препарат на основе аналога лей-энкефалина — тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg) — был разработан в СССР в 1983 году в лаборатории профессора М.И. Титова (ВКНЦ АМН СССР) [46]. С момента создания он нашел успешное применение в гастроэнтерологии для стимуляции регенерации тканей при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, острых и хронических панкреатитах, а также панкреонекрозах [46, 47]. Кроме того, продемонстрирована способность препарата корректировать нарушения липоперекисного гомеостаза у пациентов с эрозивно-язвенной гастропатией [35].

В исследовании болезни Крона добавление тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина к стандартной терапии 5-АСК привело к достоверному улучшению показателей гистологической и пролиферативной активности, а также снижению интенсивности свободнорадикального окисления по сравнению с монотерапией [48].

Способность аналога лейэнкефалина защищать организм от воздействия стрессовых факторов показана во многих исследованиях. Его органопротективные свойства проявляются уменьшением выброса кортизола и катехоламинов, интенсивности процесса ПОЛ, снижением образования свободных радикалов. Все эти процессы уменьшают вредное воздействие свободных радикалов на липиды клеточных мембран, способствуя эффективной защите клеток от повреждения, к которому приводит окислительный стресс [46].

Влияние гексапептида на показатели углеводного обмена оценивалось в клиническом исследовании с участием 123 пациентов (средний возраст $56,7 \pm 5,1$ года) со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и метаболическим синдромом. Из 123 пациентов, 63 получали стандартную терапию ИБС (группа контроля), а 60 пациентам основной группы дополнительно назначался тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин интраназально в дозе 2 мг/сут курсами по 10 дней в течение 3 мес.

В результате у пациентов, получавших

пептидную терапию, зафиксировано достоверное снижение исходно повышенных показателей: уровня инсулина на 21,7% ($p < 0,001$), С-пептида на 8,9% ($p = 0,017$) и индекса HOMA-IR на 38,2% ($p < 0,001$). В группе контроля значимых изменений в углеводном обмене не отмечено, тогда как в основной группе положительный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения.

Таким образом, прерывистое интраназальное введение тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина в комбинации со стандартной терапией способствовало снижению гиперинсулинемии и инсулинорезистентности у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, что подтвердило его способность корректировать нарушения углеводного обмена [49].

Способность синтетического аналога лей-энкефалина стабилизировать метаболический гомеостаз за счёт снижения окислительного стресса и торможения патологических процессов продемонстрирована также при заболеваниях печени, связанных с токсическими воздействиями и метаболическими нарушениями [50].

При состояниях, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией (синдром полиорганной недостаточности, септический шок, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, респираторный дистресс-синдром), показана способность пептида в дозе 50–200 мкг/кг (при внутривенном введении) ингибировать дегградацию межклеточных контактов эндотелиоцитов и предотвращать их апоптоз [51].

В то же время, продукты расщепления препарата могут длительное время циркулировать в крови несмотря на то, что период полураспада составляет в среднем 15 мин. При этом эндоназальное введение растворов пептидов влечёт за собой непосредственное проникновение в спинномозговую жидкость, минуя гематоэнцефалический барьер. Поэтому интраназальное введение тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетата доказано и используется для усиления эффекта [52].

Терапия диацетатом гексапептида продемонстрировала значимую эффективность у пациентов с COVID-19, осложненным ОРДС средней и тяжёлой степени. На фоне лечения отмечено существенное сокращение частоты и длительности применения неинвазивной вентиляции лёгких (НИВЛ). На 6 сут терапии потребность в НИВЛ регистрировалась в 4,9 раза реже ($p = 0,020$), а на 7 сут — в 6,7 раза реже ($p = 0,013$) по сравнению с контрольной группой.

В основной группе, получавшей аналог лей-энкефалина, положительная динамика по данным КТ-исследования наблюдалась в 3,2 раза чаще ($p = 0,040$), чем в группе контроля.

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение препарата воздействует на ключевые патогенетические механизмы развития ОРДС: способствует уменьшению площади поражения легочной ткани и повышает индекс оксигенации. Указанные эффекты, наиболее выраженные на 4–7 сут терапии, вероятно, обусловили положительную клиническую динамику у пациентов [53].

Таким образом, результаты пилотного исследования продемонстрировали высокую клиническую эффективность применения тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетата для патогенетической терапии COVID-19.

В результате проведенных исследований доказаны пульмоно-, кардио-, гепато-, гастро-, панкреато-, церебропротективные, а также антиноцицептивные эффекты. Дальнейшее изучение роли нейропептидов и опиоидной системы оказалось перспективным для разработки новых лекарственных препаратов на основе синтетических ОП.

Исследования аналога лей-энкефалина Амбервин®Пульмо в период пандемии COVID-19

Многолетний опыт успешного применения тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина в различных областях медицины, подкреплённый положительными результатами доклинических и клинических исследований, послужил основанием для изучения его органопротективных свойств в условиях пандемии COVID-19. В данном контексте первоочередное внимание было уделено пульмонопротективному эффекту данного синтетического аналога лей-энкефалина, который был успешно подтверждён [54].

В 2021 году фармацевтической компанией «Промомед Рус» был разработан оригинальный препарат Амбервин®Пульмо, в котором впервые была реализована рациональная комбинация двух биологически активных компонентов с подтверждённой эффективностью — соли янтарной кислоты и синтетического гексапептида (тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина). Применение препаратов янтарной кислоты (ЯК) в клинической практике ведёт отсчёт с 1972 г., когда Фармкомитетом Минздрава СССР было выдано разрешение на её медицинское использование. Способность сукцината модулировать энергетический метаболизм за счёт участия в процессах тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, а также поддерживать синтез АТФ в условиях гипоксии, лежит в основе широкого терапевтического применения ЯК [55–58].

В ходе проведенных исследований по оценке специфической фармакологической активности препарата на модели ОРДС при внутривенном и

сочетанном внутримышечном и ингаляционном введении мышам линии С57В1 был подтверждён пульмонопротективный эффект [59]. Результаты определения уровня цитокинов в лёгочной ткани показали значительное увеличение уровня ИЛ в контрольной группе по сравнению с другими группами контроля, что указывает на развитие у животных данной группы «цитокинового шторма». Применение исследуемого препарата способствовало значительному (более, чем в 2 раза) снижению уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 в лёгочной ткани.

Результаты гистологического анализа показали позитивные изменения в лёгочной ткани при введении исследуемого препарата, выражающиеся в умеренной степени выраженности интерстициального отёка, отсутствии отёчной жидкости в альвеолах, бронхах и бронхиолах.

Доклинические исследования тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцината продемонстрировали, что внутримышечное введение препарата на фоне развития ОРДС сокращало площадь распространения воспалительного инфильтрата. Причём гексапептида сукцинат почти в 2 раза чаще повышал выживаемость животных по сравнению с гексапептида диацетатом: выживаемость повысилась на 70%, а в группе сравнения — на 35%.

Таким образом, в результате экспериментальных исследований было показано, что выраженный противовоспалительный эффект при введении тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцината формируется вследствие подавления синтеза одного из основных провоспалительных медиаторов цитокинового шторма в лёгких — ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов (в частности ИЛ-1 β), и одновременного повышения образования противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [59]. Возможно, что эффективность действия тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцината объясняется включением в структуру препарата, с одной стороны, фрагмента ЯК, которая усиливает его антиоксидантные свойства, а с другой — агониста δ -опиоидных рецепторов гексапептида, который подавляет синтез провоспалительных цитокинов в лёгких и тормозит поступление в системный кровоток одного из основных медиаторов цитокинового шторма — ИЛ-6.

Клиническое исследование по оценке эффективности, безопасности и переносимости внутримышечного и ингаляционного применения препарата гексапептида сукцината в комплексной терапии в сравнении со стандартной терапией у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 было проведено на базе 10 исследовательских центров на территории России в 2022 году

и подтвердило результаты, полученные на доклиническом этапе [59].

Пациенты ($n=312$) старше 18 лет, госпитализированные с COVID-19 средней степени тяжести, были рандомизированы на 3 группы: первая получала стандартную терапию в соответствии с актуальной версией Временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (далее — Временные методические рекомендации) в течение 10 дней; вторая — гексапептида сукцинат внутримышечно по 1 мг/сут; третья — тот же препарат ингаляционно по 10 мг/сут в течение 10 дней. Терапия гексапептидом сукцината, как при внутримышечном, так и при ингаляционном введении, способствовала сокращению продолжительности болезни и полному исчезновению симптомов заболевания более чем у 80% пациентов. Эффективность препарата была подтверждена и у коморбидных пациентов. Применение препарата ассоциировалось с восстановлением функции лёгких, нормализацией оксигенации, исчезновением одышки, снижением уровня С-реактивного белка ниже 10 мг/л и сокращением продолжительности симптомов по сравнению со стандартной терапией. Также отмечено снижение показателей воспаления (СОЭ, ИЛ-6, d-димер) и метаболических параметров (лактат, триглицериды). При этом статистически значимых различий в частоте и характере нежелательных явлений между группами терапии выявлено не было [59].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что применение тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцината в комплексной терапии COVID-19 в ингаляционной или внутримышечной форме у пациентов приводит к сокращению длительности и уменьшению выраженности симптомов COVID-19. Кроме эффективности, была показана безопасность гексапептида сукцината, что подтверждает целесообразность применения препарата в схемах патогенетической терапии COVID-19. По результатам, полученным в ходе данного исследования, препарат был включен во Временные методические рекомендации [59].

Позднее, в клиническом исследовании, проведённом О.А. Радаевой и соавт. также изучались цитокин-опосредованные эффекты Амбервин®Пульмо в острый период COVID-19 и в период реконвалесценции. Были сформированы 3 группы больных COVID-19. В 1 группе ($n=14$) в дополнение к стандартной терапии COVID-19 пациентам вводили препарат внутримышечно по схеме 1 мг 1 р/сут в течение 10 дней; 2 группа ($n=13$) в дополнение к стандартной терапии COVID-19 получала препарат ингаляционно по 10 мг 1 р/сут

в течение 10 дней; 3 группе ($n=17$) проводилась стандартная терапия в соответствии с Временными методическими рекомендациями [60].

Сокращение дней госпитализации в группах, получавших гексапептида сукцинат и повышение уровня ИФН- β на фоне подавления роста HMGB1 (цитокиновый медиатор, ассоциированный с неблагоприятным течением COVID-19) в сыворотке крови у пациентов с COVID-19, отражают положительную динамику, более выраженную при внутримышечном введении данного аналога лей-энкефалина [60].

Известно, что снижение HMGB1 минимизирует риск формирования сердечно-сосудистых постковидных осложнений, в то время как на фоне повышения HMGB1 усиливается синтез молекул эндотелиальной адгезии и нарушается барьерная функция эндотелиоцитов [39, 60]. Снижение уровня HMGB1 является одним из наиболее значимых преимуществ препарата на основе гексапептида сукцината, что позволяет расширить возможность применения данного препарата в терапии других заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По оценкам экспертов ВОЗ, SARS-CoV-2 продолжит эволюционировать, что приведёт к возникновению новых вариантов вируса с непредсказуемыми свойствами. Несмотря на предшествующий иммунный опыт (перенесённое заболевание или вакцинация), сохраняется риск повторного заражения, в том числе коинфекции различными штаммами. В связи с этим остаётся актуальным поиск новых эффективных и безопасных фармакологических средств с противовоспалительной и органопротективной активностью.

Установленный в доклинических и клинических исследованиях органопротективный эффект гексапептида сукцината, а также его способность корректировать нарушения противовирусного иммунитета, позволяют рассматривать ОП в качестве перспективных соединений для терапии респираторных инфекций верхних и нижних дыхательных путей различной этиологии (ОРВИ, пневмонии), постинфекционных состояний (включая постковидный синдром) и других заболеваний разной этиологии. Перспективность их изучения дополнительно подтверждается вовлечённостью ОП в патогенез широкого круга состояний — от психических (шизофрения, зависимости) и метаболических (ожирение) расстройств до соматической патологии, что открывает возможности для разработки новых терапевтических стратегий в различных областях медицины. Таким образом, создание лекарственных средств на основе регуляторных пептидов, обладающих широким спектром фармакологической

активности, представляет собой одно из наиболее перспективных направлений фармакологии.

Фармакологический профиль сукцината гексапептида, включая его клинические эффективность и безопасность, подтвержден данными экспериментальных и клинических исследований. Показано, что комбинация сукцината с ОП модулирует иммунный ответ, влияя на активность макрофагов и подавляя выработку провоспалительных цитокинов. Данное проявление усиливает противовоспалительную активность соединения и открывает перспективы его применения при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит и воспалительные заболевания кишечника.

Кроме того, сукцинат в составе препарата улучшает энергетический метаболизм в нейронах и обеспечивает защиту от окислительного стресса, что лежит в основе наблюдаемых нейропротективных эффектов, включая снижение тревожности и улучшение эмоционального состояния. Для подтверждения эффективности при нейродегенеративных заболеваниях, депрессии, хронической нейропатической боли и когнитивных нарушениях необходимы дальнейшие контролируемые клинические исследования.

Синтетический аналог лей-энкефалина-лейцил-аргинина сукцинат также демонстрирует вазопротективное действие, которое реализуется через снижение проницаемости сосудистой стенки,

нормализацию микроциркуляции и стимуляцию репаративных процессов в поврежденных тканях. Кардио- и пульмопротективные свойства соединения позволяют рассматривать его как перспективный компонент комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний и пневмоний различной этиологии, особенно внебольничных.

Проведенный анализ выявил ряд ограничений, связанных с недостаточной изученностью молекулярных механизмов действия аналогов лей-энкефалина, в частности, их селективности в отношении подтипов δ -опиоидных рецепторов. Кроме того, отсутствуют данные долгосрочного наблюдения за пациентами, что требует проведения дальнейших исследований с продуманным дизайном и длительным мониторингом эффективности и безопасности.

Несмотря на указанные ограничения, представленные данные демонстрируют благоприятный профиль безопасности, доказанную эффективность и более широкий терапевтически потенциал гексапептида сукцината по сравнению с препаратом-предшественником. Перспективные направления для дальнейших исследований включают детальное изучение его фармакодинамики, расширение показаний к применению и оптимизацию схем дозирования для терапии различных заболеваний, в первую очередь респираторных, особенно внебольничных пневмоний.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Обзорная работа выполнена при поддержке компании ООО «Промомед Рус». Спонсор не оказывал влияние на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Х.Г. Омарова — написание статьи, сбор и анализ информации, А.В. Горелов, Н.Ю. Пшеничная — критический пересмотр черновика рукописи, редактирование текста статьи; А.В. Таганов — сбор и анализ литературных источников; В.С. Щербакова, К.Я. Заславская — редактирование текста рукописи; П.А. Белый — редактирование текста рукописи, окончательное утверждение статьи для последующей публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Crook H., Raza S., Nowell J., Young M., Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management // *BMJ*. — 2021. — Vol. 374. — P. n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. — 2021. — Vol. 374. — P. n1944. DOI: 10.1136/bmj.n1944
2. Chen R., Lan Z., Ye J., Pang L., Liu Y., Wu W., Qin X., Guo Y., Zhang P. Cytokine storm: the primary determinant for the pathophysiological evolution of COVID-19 deterioration // *Front Immunol*. — 2021. — Vol. 12. — P. 589095. DOI: 10.3389/fimmu.2021.589095
3. Osuchowski M.F., Winkler M.S., Skirecki T., Cajander S., Shankar-Hari M., Lachmann G., Monneret G., Venet F., Bauer M., Brunkhorst F.M., Weis S., Garcia-Salido A., Kox M., Cavallion J.M., Uhle F., Weigand M.A., Flohé S.B., Wiersinga W.J., Almansa R., de la Fuente A., Martin-Loeches I., Meisel C., Spinetti T., Schefold J.C., Cilloniz C., Torres A., Giamarellos-Bourboulis E.J., Ferrer R., Girardis M., Cossarizza A., Netea MG., van der Poll T., Bermejo-Martín J.F., Rubio I. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease

- entity // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9, No. 6. – P. 622–642. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00218-6
4. Carr R., Frings S. Neuropeptides in sensory signal processing // *Cell and Tissue Research.* – 2019. – Vol. 375, No. 1. – P. 217–225. DOI: 10.1007/s00441-018-2946-3
 5. Zöllner C., Stein C. Opioids // *Handb Exp Pharmacol.* – 2007. – No. 177. – P. 31–63. DOI: 10.1007/978-3-540-33823-9_2
 6. Toubia T., Khalife T. The Endogenous Opioid System: Role and Dysfunction Caused by Opioid Therapy // *Clin Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 62, No. 1. – P. 3–10. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000409
 7. Martin W.R., Eades C.G., Thompson J.A., Huppler R.E., Gilbert P.E. The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1976. – Vol. 197, No. 3. – P. 517–532.
 8. Lord J.A., Waterfield A.A., Hughes J., Kosterlitz H.W. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors // *Nature.* – 1977. – Vol. 267, No. 5611. – P. 495–499. DOI: 10.1038/267495a0
 9. Dietis N., Rowbotham D.J., Lambert D.G. Opioid receptor subtypes: fact or artifact? // *Br J Anaesth.* – 2011. – Vol. 107, No. 1. – P. 8–18. DOI: 10.1093/bja/aer115
 10. Bunzow J.R., Saez C., Mortrud M., Bouvier C., Williams J.T., Low M., Grandy D.K. Molecular cloning and tissue distribution of a putative member of the rat opioid receptor gene family that is not a mu, delta or kappa opioid receptor type // *FEBS Lett.* – 1994. – Vol. 347, No. 2–3. – P. 284–248. DOI: 10.1016/0014-5793(94)00561-3
 11. Meunier J.C., Mollereau C., Toll L., Suaudeau C., Moisand C., Alvinerie P., Butour J.L., Guillemot J.C., Ferrara P., Monsarrat B., et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor // *Nature.* – 1995. – Vol. 377, No. 6549. – P. 532–535. DOI: 10.1038/377532a0
 12. Reinscheid R.K., Nothacker H.P., Bourson A., Ardati A., Henningsen R.A., Bunzow J.R., Grandy D.K., Langen H., Monsma F.J. Jr., Civelli O. Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor // *Science.* – 1995. – Vol. 270, No. 5237. – P. 792–794. DOI: 10.1126/science.270.5237.792
 13. Shenoy S.S., Lui F. Biochemistry, Endogenous Opioids. – 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2025.
 14. Stein C. Opioid Receptors // *Annu Rev Med.* – 2016. – Vol. 67. – P. 433–451. DOI: 10.1146/annurev-med-062613-093100
 15. Corder G., Castro D.C., Bruchas M.R., Scherrer G. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain // *Annu Rev Neurosci.* – 2018. – Vol. 41. – P. 453–473. DOI: 10.1146/annurev-neuro-080317-061522
 16. Peng J., Sarkar S., Chang S.L. Opioid receptor expression in human brain and peripheral tissues using absolute quantitative real-time RT-PCR // *Drug Alcohol Depend.* – 2012. – Vol. 124, No. 3. – P. 223–8. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2012.01.013
 17. Сергалиева М.У., Цибизова А.А., Кринцова Т.А., Смотровева М.А. Опиоидные пептиды: физиологическая роль, молекулярные механизмы и фармакологическая активность // *Российский журнал боли.* – 2023. – Т. 21, № 3. – С. 43–49. DOI: 10.17116/pain20232103143
 18. Shang Y., Filizola M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling // *Eur J Pharmacol.* – 2015. – Vol. 763, Pt. B. – P. 206–213. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.05.012
 19. Kaserer T., Lantero A., Schmidhammer H., Spetea M., Schuster D. μ Opioid receptor: novel antagonists and structural modeling // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 21548. DOI: 10.1038/srep21548
 20. Bodnar R.J. Endogenous opiates and behavior: 2014 // *Peptides.* – 2016. – Vol. 75. – P. 18–70. DOI: 10.1016/j.peptides.2015.10.009
 21. Pinaeva O.G., Sazonova E.N., Lebedko O.A. Correction of the negative effect of antenatal hypoxia on liver tissue homeostasis in newborn albino rats with opioid peptides // *Bull Exp Biol Med.* – 2016. – Vol. 162. – P. 203–206. DOI: 10.1007/s10517-016-3576-y
 22. Dhaliwal A., Gupta M. Physiology, Opioid Receptor. – 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025.
 23. Husain S. Delta Opioids: Neuroprotective Roles in Preclinical Studies // *J Ocul Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol. 34, No. 1–2. – P. 119–128. DOI: 10.1089/jop.2017.0039
 24. Chao D., Xia Y. Ionic storm in hypoxic/ischemic stress: can opioid receptors subside it? // *Prog Neurobiol.* – 2010. – Vol. 90, No. 4. – P. 439–470. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.12.007
 25. Pattinson K.T. Opioids and the control of respiration // *Br J Anaesth.* – 2008. – Vol. 100, No. 6. – P. 747–758. DOI: 10.1093/bja/aen094
 26. van den Brink O.W., Delbridge L.M., Rosenfeldt F.L., Penny D., Esmore D.S., Quick D., Kaye D.M., Pepe S. Endogenous cardiac opioids: enkephalins in adaptation and protection of the heart // *Heart Lung Circ.* – 2003. – Vol. 12, No. 3. – P. 178–187. DOI: 10.1046/j.1444-2892.2003.00240.x
 27. Tyagi A., Daliri E.B.M., Kwami Ofosu F., Yeon S.J., Oh D.H. Opioid peptides of food origin in human health: A review // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, No. 22. – P. 8825. DOI: 10.3390/ijms21228825
 28. Garg S., Nurgali K., Mishra V.K. Food Proteins as Source of Opioid Peptides-A Review // *Curr Med Chem.* – 2016. – Vol. 23, No. 9. – P. 893–910. DOI: 10.2174/0929867323666160219115226
 29. Plein L.M., Rittner H.L. Opioids and the immune system – friend or foe // *Br J Pharmacol.* – 2018. – Vol. 175, No. 14. – P. 2717–2725. DOI: 10.1111/bph.13750
 30. Tian J., Jiao X., Wang X., Geng J., Wang R., Liu N., Gao X., Griffin N., Shan F. Novel effect of methionine enkephalin against influenza A virus infection through inhibiting TLR7-MyD88-TRAF6-NF- κ B p65 signaling pathway // *Int Immunopharmacol.* – 2018. – Vol. 55. – P. 38–48. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.12.001
 31. Гейн С.В., Тендрякова С.П. Агонисты μ -, δ -опиатных рецепторов в регуляции продукции IL-2, IL-4 и IFN- γ клетками периферической крови *in vitro* // *Физиология человека.* – 2015. – Т. 41, № 3. – С. 112–117. DOI: 10.7868/S0131164615030054
 32. Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Скворцова В.И. Опиоидергическая система иммунных клеток: новая фармакологическая мишень в терапии «цитокинового шторма» // *Биомедицина.* – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 14–23. DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-14-23
 33. Zhang Y., Wang R., Shi W., Zheng Z., Wang X., Li C., Zhang S.,

- Zhang P. Antiviral effect of fufang yinhua jiedu (FFYH) granules against influenza A virus through regulating the inflammatory responses by TLR7/MyD88 signaling pathway // *J Ethnopharmacol.* – 2021. – Vol. 275. – P. 114063. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114063
34. Гейн С.В., Кадочникова Ю.А. Влияние эндоморфина-1 на функции эффекторных клеток врожденного иммунитета *in vitro* // *Российский журнал иммунологии.* – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 119–124. DOI: 10.46235/1028-7221-371-EAI
35. Coccia R., Foppoli C., Blarmino C., De Marco C., Rosei M.A. Interaction of enkephalin derivatives with reactive oxygen species // *Biochim Biophys Acta.* – 2001. – Vol. 1525, No. 1-2. – P. 43–49. DOI: 10.1016/S0304-4165(00)00169-0
36. Gein S.V., Gen S.V., Baeva T.A. Endomorphins: structure, localization, immunoregulatory activity // *Problems of Endocrinology.* – 2020. – Vol. 66, No. 1. – P. 78–86. DOI: 10.14341/probl10364
37. Tang C.W., Feng W.M., Du H.M., Bao Y., Zhu M. Delayed administration of D-Ala2-D-Leu5-enkephalin, a delta-opioid receptor agonist, improves survival in a rat model of sepsis // *Tohoku J Exp Med.* – 2011. – Vol. 224, No. 1. – P. 69–76. DOI: 10.1620/tjem.224.69
38. Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Гасанов М.Т., Нестеров М.С., Фокин Ю.В., Таболякова Л.А., Алимкина О.В., Хвостов Д.В. Лейтрагин повышает выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома при профилактическом и лечебном режимах введения. *Биомедицина.* – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 44–51. DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-44-51
39. Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Петрова Н.В., Нестеров М.С., Агелдинов Р.А., Зотова Л.В., Колоскова Е.М., Слободенюк В.В., Скворцова В.И. Лейтрагин подавляет экспрессию цитокинов, включая интерлейкин-6, в модели «цитокинового шторма» у мышей линии C57BL/6Y с индуцированным острым респираторным дистресс-синдромом // *БИОМЕДИЦИНА.* – 2020. – Vol. 16, No. 4. – P. 34–43. DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-34-43
40. Переведенцева С.Е., Савинова Н.В., Трофимова С.Р. Влияние даларгина на показатели обмена коллагена в тканях крыс, подвергавшихся многократным стрессорным воздействиям. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов.* – 2022. – Т. 2. – С. 54–58. EDN: MXAFIW
41. Usenko O.Yu., Petrushenko V.V., Savolyuk S.I., Radyoga Ya.V., Grebenyuk D.I. Experimental estimation of the local application efficacy of biological stimulator for the soft tissues reparation in treatment of chronic gastric ulcers // *Klin Khir.* – 2016. – Vol. 9. – P. 62–65.
42. Pinaeva O.G., Lebed'ko O.A., Pinaev S.K., Sazonova E.N. Hepatoprotective Effect of Neonatal Administration of Non-Opioid Leu-Enkephalin Analogue in Adult Albino Rats Subjected to Antenatal Hypoxia // *Bull Exp Biol Med.* – 2019. – Vol. 167, No. 4. – P. 428–431. DOI: 10.1007/s10517-019-04542-9
43. Пинаева О.Г., Лебедько О.А., Пинаев С.К., Сазонова Е.Н. Влияние неонатального введения даларгина на морфометрические показатели гепатоцитов и свободнорадикальное окисление в организме белых крыс, перенесших антенатальную гипоксию // *Дальневосточный медицинский журнал.* – 2017. – № 3. – С. 67–71. EDN: ZIGBOF
44. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Хромова А.В., Шабалина И.А., Командресова Т.М. Кардиоваскулярные эффекты даларгина в условиях острого стресса // *Международный научно-исследовательский журнал.* – 2014. – № 8(27). – С. 34–36. EDN: SMYZMD
45. Czyzyk T.A., Romero-Picó A., Pintar J., McKinzie J.H., Tschöp M.H., Statnick M.A., Nogueiras R. Mice lacking δ -opioid receptors resist the development of diet-induced obesity // *FASEB J.* – 2012. – Vol. 26, No. 8. – P. 3483–3492. DOI: 10.1096/fj.12-208041
46. Булгаков С.А. Гексапептид даларгин в клинической гастроэнтерологии: 30-летний опыт использования препарата // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 103–112. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-103-112
47. Алексеенко С.А., Тимошин С.С., Болоняева Н.А. Влияние даларгина на репаративную способность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при различных гастроэнтерологических заболеваниях // *Дальневосточный медицинский журнал.* – 2010. – № 3. – С. 24–28. EDN: NPFWDL
48. Болоняева Н.А., Животова Е.Ю., Флейшман М.Ю., Исаенко Л.П., Сазонова Е.Н., Алексеенко С.А., Тимошин С.С. Применение даларгина для профилактики и лечения НПВП-гастропатий // *Дальневосточный Медицинский журнал.* – 2005. – № 2. – С. 28–30. EDN: RXGIOV
49. Донцов А.В. Влияние даларгина на углеводный обмен больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом // *Человек и его здоровье.* – 2016. – № 1. – С. 21–25. EDN: VSZEFV
50. Гребенников О.А., Овезов А.М., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Улиткина О.Н., Луговой А.В., Приходько А.С., Рыжков А.Ю., Зиновкин Р.А. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции *in vitro* // *Общая реаниматология.* – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 60–68. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-60-68
51. Moisieieva N., Gulevskyy O., Gorina O. Effect of Leu-Enkephalin (Dalargin) on Apoptosis and Necrosis of Leukocytes after Cold Stress // *Problems of Cryobiology and Cryomedicine.* – 2022. – Vol. 32, No. 1. – P. 14–23. DOI: 10.15407/cryo29.03.246
52. Глазунова И.Б., Силина Л.В., Бобынцев И.И. Влияние даларгина на эффективность терапии atopического дерматита // *Человек и его здоровье.* – 2008. – № 3. – С. 22–26. EDN: JVIGDR
53. Магомедов М.А., Бурда Н.Г., Мисиков З.Ф., Рыжков А.Ю., Антонова В.В., Черпаков Р.А. Синтетический аналог лей-энкефалина при COVID-19 (проспективное клиническое исследование) // *Общая реаниматология.* – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 11–19. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-11-19
54. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Шабалина И.А. Влияние структурной модификации молекулы даларгина на вазоактивный эффект пептида при остром стрессе // *Фундаментальные исследования.* – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 704–707. EDN: OULAOZ
55. Пизова Н.В. Производные янтарной кислоты в терапии цереброваскулярных заболеваний // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2010. – № 1. – С. 67–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2010-74
56. Привалов А.А., Холманских Н.В., Обухов Н.Г.,

- Свиридова Л.К. Применение реамберина в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу // Вестник Санкт-Петербургской Государственной Медицинской Академии им. И.И. Мечникова. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 102–105. EDN: NTJNXR
57. Спичак И.И., Копытова Е.В. Применение полиионного раствора реамберина в медицине и опыт его использования в детской онкологии // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7, № 5. – С. 47–55. DOI: 10.17116/onkolog2018705147
58. Алашеев А.М., Ланцова Е.В. Эффективность применения Мексидола в комбинации с ревазуляризацией головного мозга в терапии ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2024. – Т. 124, № 3-2. – С. 67–74. DOI: 10.17116/jnevro202412403267
59. Балыкова Л.А., Радаева О.А., Заславская К.Я., Белый П.А., Павелкина В.Ф., Пятаев Н.А., Иванова А.Ю., Родоман Г.В., Костина Н.Э., Филимонов В.Б., Симаккина Е.Н., Быстрицкий Д.А., Агафьина А.С., Корянова К.Н., Пушкарь Д.Ю. Эффективность и безопасность оригинального препарата на основе сукцината гексапептида в комплексной терапии COVID-19 у взрослых госпитализированных пациентов // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10, № 6. – С. 573–588. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-573-588
60. Радаева О.А., Балыкова Л.А., Пятаев Н.А., Заславская К.Я., Костина Ю.А., Еремеев В.В., Таганов А.В., Белый П.А. Особенности динамики цитокинового статуса пациентов с COVID-19 на фоне применения препарата Амбервин® Пульмо // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 17–24. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-17-24

АВТОРЫ

Омарова Хадиджат Гаджиевна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела клинических исследований ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. ORCID ID: 0000-0002-9682-2230. E-mail: omarova71@inbox.ru

Пшеничная Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2570-711X. E-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru

Горелов Александр Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; академик РАН. ORCID ID: 0000-0001-9257-0171. E-mail: crie@pcr.ru

Щербакова Виктория Сергеевна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7251-8744. E-mail: victoria_kaptar@mail.ru

Заславская Кира Яковлевна — ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Белый Петр Александрович — доктор медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5998-4874. E-mail: pbely@ncpharm.ru

Таганов Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ. ORCID ID: 0000-0001-5056-374X. E-mail: matis87177@yandex.ru