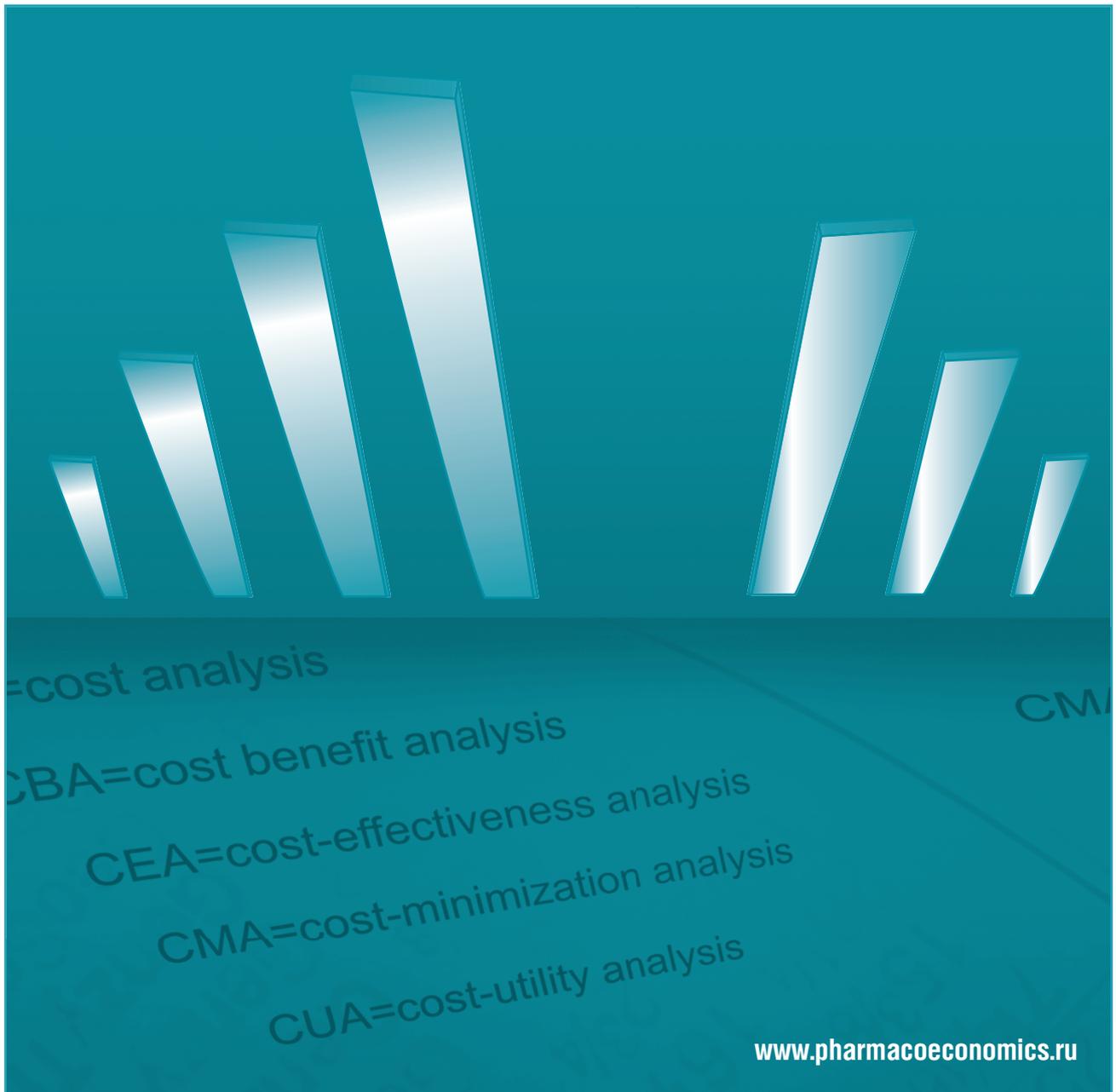


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2021 Vol. 14 No. 4

№4

Том 14

2021



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.114>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Пептиды в составе препарата Лаеннек[®], способствующие устранению эндотелиопатии

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.¹, Згода В.Г.², Чучалин А.Г.³, Максимов В.А.⁴, Тихонова О.В.²

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 4, Москва 119333, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Центр коллективного пользования «Протеом человека» (ул. Погодинская, д. 10, стр. 8, Москва 119121, Россия)

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва 129226, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Баррикадная, д. 2, стр. 1, Москва 123995, Россия)

Для контактов: Громова Ольга Алексеевна, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель: выявление пептидов в составе препарата Лаеннек[®], которые могут тормозить развитие эндотелиопатии (эндотелиальной дисфункции).

Материал и методы. Проведена гибридная масс-спектрометрия с последующим анализом данных на основе топологической теории распознавания. Анализ пептидного состава Лаеннека[®] включал четыре этапа: очистка препарата, хроматографическое разделение пептидов, определение многомерного масс-спектра пептидной фракции и *de novo* секвенирование выделенных пептидов.

Результаты. В составе препарата идентифицированы пептиды-ингибиторы специфических таргетных белков (PRKCZ, PKB, PKD1, MARK14, IKKB, PDPK1), вовлеченные в активацию провоспалительного транскрипционного фактора NF-κB. Ингибирование киназ CDK5 и SHC1 способствует снижению апоптоза эндотелиоцитов. Пептиды препарата также блокируют ферменты, участвующие в синтезе и вызревании фактора некроза опухолей альфа (MARKK2/3, ADAM17).

Заключение. В составе препарата Лаеннек[®] найдены пептиды, которые способствуют комплексному патогенетическому действию против эндотелиопатии. Регенерация эндотелия особенно актуальна в реабилитации пациентов, переболевших COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Дисфункция эндотелия, протеомика, коронавирусная инфекция, полипептидная терапия.

Статья поступила: 14.10.2021 г.; в доработанном виде: 15.11.2021 г.; принята к печати: 16.12.2021 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование

Статья подготовлена при поддержке компании «Рхана».

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Торшин И.Ю., Громова О.А., Згода В.Г., Чучалин А.Г., Максимов В.А., Тихонова О.В. Пептиды в составе препарата Лаеннек[®], способствующие устранению эндотелиопатии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021; 14 (4): 468–479. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.114>.

Peptides of Laennec[®] preparation that contribute to the elimination of endotheliopathy

Torshin I.Yu.¹, Gromova O.A.¹, Zgoda V.G.², Chuchalin A.G.³, Maksimov V.A.⁴, Tikhonova O.V.²

¹ Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences (4 Vavilov Str., Moscow 119333, Russia)

² Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Center for Collective Use "Human Proteome" (10 bld. 8. Pogodinskaya Str., Moscow 119121, Russia)

³ Pirogov Russian National Research Medical University (16 Pervaya Leonov Str., Moscow 129226, Russia)

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (2 bld. 1 Barrikadnaya Str., Moscow 123995, Russia)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

SUMMARY

Objective: identification of peptides in the composition of Laennec[®], which can inhibit the development of endotheliopathy (endothelial dysfunction).

Material and methods. Hybrid mass spectrometry followed by data analysis based on topological recognition theory was performed. The analysis of the peptide composition of Laennec[®] included four stages: purification of the drug, chromatographic separation of peptides, determination of the multidimensional mass spectrum of the peptide fraction, and *de novo* sequencing of the isolated peptides.

Results. The preparation contains peptides-inhibitors of specific target proteins (PRKCZ, PKB, PKD1, MAPK14, IKKB, PDPK1) involved in the activation of the pro-inflammatory transcription factor NF-κB. Inhibition of CDK5 and SHC1 kinases helps to reduce endothelial cell apoptosis. The peptides of the drug also block enzymes involved in the synthesis and maturation of the tumor necrosis factor alpha (MAPKAPK2/3, ADAM17).

Conclusion. In the composition of Laennec[®], peptides have been found that contribute to a complex pathogenetic action against endotheliopathy. Endothelial regeneration is especially important in the rehabilitation of patients who have recovered from COVID-19.

KEYWORDS

Endothelial dysfunction, proteomics, coronavirus infection, polypeptide therapy.

Received: 14.10.2021; **in the revised form:** 15.11.2021; **accepted:** 16.12.2021

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Funding

This work was financially supported by the Rhana company.

Author's contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Zgoda V.G., Chuchalin A.G., Maksimov V.A., Tikhonova O.V. Peptides of Laennec[®] preparation that contribute to the elimination of endotheliopathy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (4): 468–479 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.114>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Эндотелиопатия (эндотелиальная дисфункция) характеризуется комплексной патофизиологией (гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышенные уровни провоспалительных цитокинов и тромбогенных факторов) и способствует формированию полиорганных повреждений
- ▶ В настоящее время не существует лекарств, таргетно воздействующих на эндотелиопатию

Что нового дает статья?

- ▶ В составе препарата Лаеннек[®] найдены пептиды – ингибиторы специфических таргетных белков (PRKCZ, PKB, PKD1, MAPK14, IKKB, PDPK1), которые вовлечены в активацию провоспалительного транскрипционного фактора NF-κB
- ▶ Ингибирование киназ CDK5 и SHC1 способствует снижению апоптоза эндотелиоцитов
- ▶ Пептиды препарата блокируют ферменты, участвующие в синтезе и вызревании фактора некроза опухоли альфа (MAPKAPK2/3, ADAM17)

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Пептиды в составе препарата Лаеннек[®] способствуют комплексному патогенетическому действию против эндотелиопатии
- ▶ Регенерация эндотелия при посредстве исследуемого полипептидного препарата особенно актуальна в реабилитации пациентов, переболевших COVID-19

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Endotheliopathy (endothelial dysfunction) is characterized by complex pathophysiology (hypercholesterolemia, hyperhomocysteinemia, increased levels of proinflammatory cytokines and thrombogenic factors) and contributes to the formation of multiple organ damage
- ▶ There are currently no drugs directly targeting endotheliopathy

What are the new findings?

- ▶ The Laennec[®] preparation contains peptides-inhibitors of specific target proteins (PRKCZ, PKB, PKD1, MAPK14, IKKB, PDPK1), which are involved in the activation of the pro-inflammatory transcription factor NF-κB
- ▶ Inhibitors of CDK5 and SHC1 kinases help to reduce endothelial cell apoptosis
- ▶ The peptides of the drug block enzymes involved in the synthesis and maturation of the tumor necrosis factor alpha (MAPKAPK2/3, ADAM17)

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The peptides in Laennec[®] contribute to the complex pathogenetic action against endotheliopathy
- ▶ Endothelial regeneration with the help of the studied polypeptide drug is especially relevant in the rehabilitation of patients who have recovered from COVID-19

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

В 1998 г. исследователи Ф. Мурад, Р. Фуршгот и Л. Игнаро получили Нобелевскую премию в области медицины за открытие роли оксида азота (NO) как сигнальной молекулы, важной для регуляции тонуса сосудов. В частности, было установлено, что нитроглицерин преобразуется в эндотелии в NO, который оказывает выраженное вазодилатирующее действие [1]. Следует отметить, что приоритет в изучении биологических свойств NO принадлежит научной школе выдающегося российского ученого Льва Александровича Блюменфельда и его ученика Анатолия Федоровича Ванина, в 1950-х гг. установивших механизмы зависимости транспорта кислорода в гемоглобине от NO [2]. Дальнейшие исследования показали, что молекулы NO ингибируют адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию и миграцию лейкоцитов, которые участвуют в воспалительных реакциях, развитии атеросклероза и т.д. [1, 2].

В метаболизме NO, этой многоликой сигнальной молекулы, наиважнейшую роль играет эндотелий сосудов. Например, в респираторной системе местом синтеза NO являются эпителиальные и эндотелиальные клетки сосудов малого круга кровообращения (преимущественно капилляры). В настоящее время совокупность всех клеток эндотелия рассматривается как гигантский паразитокринный орган, распределенный по всему объему тела [2]. Термином «функция эндотелия» обозначают способность эндотелиоцитов участвовать в выработке широкого спектра биологически активных веществ. Эндотелий сосудов выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, контролирует процессы воспаления и ремоделирования стенок сосудов. Основные функции эндотелия и механизмы их осуществления связаны со следующими свойствами сосудистой стенки:

- атромбогенность (NO, t-PA, тромбомодулин и др.);
- тромбогенность (фактор фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF), PAI-1, PAI-2 и др.);
- регуляция адгезии лейкоцитов (P/E-селектины, ICAM-1, VCAM-1 и др.);
- регуляция тонуса сосудов (эндотелин, NO, PGI-2 и др.);
- регуляция роста сосудов (VEGF, FGF и др.).

Эндотелипатию (эндотелиальную дисфункцию, ЭД) можно определить как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии вышеперечисленных биологически активных веществ [1]. Например, ЭД может проявляться нарушениями нейрогуморальной регуляции тонуса сосудов, их ремоделированием, активацией тромбоза и воспаления, усиленной адгезией лейкоцитов к эндотелию и др., приводящим к нарушению регионального кровообращения и микроциркуляции. К факторам риска ЭД относятся гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышенные уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1 β , фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), ИЛ-6 и др.), тромбогенных факторов (vWF, P/E-селектины, ICAM-1, VCAM-1, PAI-1) и др.

Эндотелиопатия – важная причина формирования коморбидности легочных и сердечно-сосудистых патологий [3]. Например, оценка динамики показателей функции эндотелия у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и гиперлипидемией показала улучшение функции эндотелия в результате применения аторвастатина [4].

Лечение и профилактика эндотелиопатии особенно актуальна в терапии и реабилитации после COVID-19. Как известно, новая коронавирусная инфекция ассоциирована не только с нарушениями дыхательной системы, но и с полиорганной патологией: повышением уровней маркеров дисфункции печени (аспартат-

аминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина) [5], нарушениями профиля свертываемости крови [6], резким повышением концентраций маркеров воспаления ИЛ-1 β , ИЛ-6, С-реактивного белка, ФНО α , интерферона гамма, ферритина и др. Вирус SARS-CoV-2 вызывает т.н. цитокиновый шторм, сопровождающийся повреждением эндотелия и нарушением его антитромбогенных свойств. Эти осложнения ассоциированы с тяжелым течением COVID-19, высоким риском летального исхода [7] и, в последующем, с существенным усложнением реабилитации выживших пациентов.

Основные клеточные мишени вируса SARS-CoV-2 – пневмоциты, лимфоциты, эпителиоциты сосудов и бронхов. Повреждения альвеол и тромбоз микрососудов являются главными причинами острого повреждения легких при COVID-19. Эндотелиопатия возникает вследствие прямого воздействия вируса на активацию процессов воспаления и тромбоза, что приводит к системному воспалительному заболеванию сосудов, особенно у пациентов со сниженной обеспеченностью витамином D [8, 9].

В частности, инфекция стимулирует развитие эндотелиопатии в сосудах печени. Сигналы от рецептора ИЛ-6 индуцируют ингибитор активатора плазминогена-1 в эндотелии сосудов [10]. Биомаркеры коагулопатии и эндотелиопатии (фактор VIII, фибриноген, D-димер, активность и уровни vWF) были значительно повышены у пациентов с COVID-19 с повреждениями печени (повышенные уровни АЛТ/АСТ). Уровни ИЛ-6 положительно коррелировали с уровнями vWF ($p=0,02$), коагуляционного фактора VIII ($p=0,02$) и D-димера ($p<0,0001$) [11]. Высокий уровень фактора vWF в крови является маркером повреждения эндотелия и предиктором смертности от COVID-19 у пациентов стационаров [12].

У больных с тяжелым течением COVID-19 наблюдается гиперактивация эндотелиальных клеток и избыточные уровни матричной металлопротеиназы 1 (ММП-1) [13]. У пациентов, перенесших COVID-19, некоторое время сохраняются повышенные уровни циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), которые являются биомаркером повреждений эндотелия сосудов. При этом на поверхности ЦЭК обнаружены белки, соответствующие активации цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов [14].

Иммуноферментный анализ уровней 65 биомаркеров в образцах плазмы крови показал, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 определяются достоверно более высокие уровни 20 биомаркеров, связанных с состоянием эндотелия: макрофагингибирующего фактора, ММП-1, рогового фактора эндотелия VEGF-A и др. Избыток активности ММП-1 играет центральную роль в деградации стенок сосудов, а повышение уровня VEGF-A увеличивает проницаемость сосудистой стенки [13].

Тяжесть течения COVID-19 связана с различными механизмами формирования эндотелиопатии. Например, у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением данного заболевания повышены маркеры ангиогенеза (VEGF-A, PDGF-AA и PDGF-AB/BB), в то время как у больных с тяжелым течением COVID-19 повышены уровни маркеров повреждения эндотелия и тромбообразования (ангиопоэтин-2, FLT-3L, PAI-1) [15]. Тем не менее сосудистые осложнения развиваются и при тяжелом, и при среднетяжелом течении, приводя к тромбозам мелких, средних и крупных сосудов и коронавирусной васкулопатии [16]. Поэтому реабилитация пациентов, перенесших COVID-19, предполагает устранение последствий ЭД.

Для коррекции функции эндотелия апробированы различные фармакологические подходы: L-аргинин, мексидол, периндоприл, амлодипин, статины и др. [17, 18]. Перспективно также использование таких микронутриентов, как тиоктовая кислота, витамины А, D, С, цинк, полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 и ви-

тамыны группы В, необходимые для устранения гипергомоцистеинемии [19].

На наш взгляд, перспективным подходом к лечению ЭД (в т.ч. в процессе реабилитации после COVID-19) является использование полипептидного препарата Лаеннек® (Japan Bio Products, Япония) (код по анатомо-терапевтическо-химической классификации A05BA). Данный препарат проявляет комплекс противовоспалительных, регенераторных, противовирусных, гепатопротекторных свойств. Его применение в составе комплексной терапии способствовало снижению гиперферритинемии и существенному улучшению состояния пациентов со средним и тяжелым течением COVID-19 [20]. В составе препарата идентифицированы пептиды, потенциально важные для нормализации гомеостаза железа, устранения гиперферритинемии [21], а также пептиды, ингибирующие вирусную инвазию в клетки организма человека [22].

В данной работе представлены результаты систематического исследования пептидного состава препарата Лаеннек®, проведенного с использованием одной из передовых технологий современной протеомики (гибридной масс-спектрометрии) и современных методов анализа больших данных¹.

Цель – выявление пептидов в составе препарата Лаеннек®, которые могут тормозить развитие эндотелиопатии (эндотелиальной дисфункции).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Методы подробно описаны в работе [21]. Кратко, анализ пептидного состава препарата включил четыре этапа:

- 1) очистка препарата;
- 2) хроматографическое разделение пептидов;
- 3) определение многомерного масс-спектра пептидной фракции;
- 4) *de novo* секвенирование выделенных пептидов.

Очистка препарата состояла в отделении липидной фракции и обессоливании. Пептиды в составе выделенной пептидной фракции разделялись с использованием параллельной системы хроматографического разделения пептидов Ultimate 3000 RSLC nano-system (Dionex, США) и хроматографической колонки-ловушки Acclaim PepMap (Thermo Fisher Scientific, США).

Масс-спектрометрический анализ осуществляли с помощью масс-спектрометра Q-Exactive (Thermo Fisher Scientific, Германия). Данные масс-спектра включили результаты диссоциации, вызванной столкновением.

De novo секвенирование пептидов проводили на основании данных диссоциации, вызванной столкновением, с использованием разработанного нами комплекса программ DNVSEQP, основанного на математической теории топологического [23], метрического [24], комбинаторного [25] подходов к анализу больших данных [26] и на теории анализа хемографов [27].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

В ходе исследования был изучен состав пептидной фракции различных образцов препарата Лаеннек® (7 параллельных протеомных экспериментов). Идентифицированные пептиды, которые могут положительно влиять на эндотелиальную функцию, можно разделить на две группы:

- 1) пептиды – ингибиторы специфических таргетных белков (табл. 1);
- 2) цинк-связывающие пептиды (табл. 2).

В таблице 3 приведены краткие описания биологических функций соответствующих таргетных белков.

Пептиды – ингибиторы специфических таргетных белков / Peptides-inhibitors of specific targeted proteins

В составе препарата были идентифицированы пептиды – ингибиторы специфических таргетных белков, важные для поддержки функции эндотелия (см. табл. 3). В исследованных образцах препарата рассматриваемые ниже пептиды встречались с частотой 17–83% (см. табл. 1). Из таблицы 3 видно, что большинство таргетных белков связано с активацией провоспалительного транскрипционного фактора NF-κB (PKC/PRKCZ, AKT/PKB, PKD1, MAPK14, IKKβ/IKK, PDK1), активность которого приводит к избыточному воспалению эндотелия и апоптозу эндотелиоцитов. На апоптоз клеток эндотелия также влияет активность таргетных киназ CDK5 и SHC1. Кроме того, пептиды препарата блокируют ферменты, участвующие в синтезе и матурации фактора некроза опухоли ФНОα (MAPKAPK2/3, ADAM17), вазоконстрикции (EDN1) и тромбообразовании (VWA2, FGA). Ингибирование пептидами препарата этих таргетных белков будет приводить к торможению соответствующих патофизиологических процессов в эндотелии.

Цинк-связывающие пептиды / Zinc-binding peptides

В составе препарата присутствует цинк [28], который способствует регенерации тканей, в т.ч. эндотелия [29]. Высокая стабильность содержания цинка в препарате (стандартные отклонения не более 15% от средних значений) указывает на существование в его составе пептидов, специфически связывающих ион цинка. К ним относятся, в частности, пептид VYPGET (встречается в 100% исследованных образцов препарата, соответствует остаткам 251-256 VHPGET белка AGBL5, в котором H252 связывает цинк), пептид ALLQAH (67% образцов, соответствует остаткам 39-44 AMLQAH белка CSH2, в котором H44 связывает цинк) и др. (см. табл. 2).

Ингибирование пептидами Лаеннека® сигнального пути NF-κB / Inhibition of the NF-κB signaling pathway by Laennec® peptides

Активация транскрипционного фактора NF-κB связана с усилением хронического воспаления эндотелия, которое стимулирует апоптоз эндотелиоцитов [30]. Эндотелиит играет центральную роль в патофизиологии тяжелой формы COVID-19 и его сердечно-сосудистых осложнений [31].

Участие сигнального пути NF-κB в формировании ЭД весьма многогранно и затрагивает всю триаду Вирхова. Общеизвестно, что NF-κB является центральным молекулярным компонентом в передаче сигнала от рецептора ФНОα. Кроме того, NF-κB необходим для активации инфламмосомы NLRP1 в эндотелиоцитах частицами триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности [32]. NF-κB опосредует воспалительные реакции в эндотелии, вызванные бактериальными патогенами: например, *Chlamydia pneumoniae* (причем, что примечательно, без активной инфекции) [33]. Активация NF-κB в клетках эндотелия нарушает действие антикоагулянтного протеина С, что способствует коагуляции крови [34].

Генерация активных форм кислорода, которые повреждают эндотелиоциты, также происходит посредством активации NF-κB [35]. Вещества-антиоксиданты (в частности, полифенолы растительного происхождения) проявляют антиоксидантный и эндотелиопротекторный эффекты именно через ингибирование NF-κB (гинзенозид К, ресвератрол [36], куркумин [37], пуэарин [38]).

¹ www.bigdata-mining.ru.

Таблица 1 (начало). Пептиды препарата Лаеннек®, ассоциированные с поддержкой функции эндотелия (пептиды-ингибиторы специфических целевых белков)

Table 1 (beginning). Peptides in the composition of Laennec® associated with endothelial function support (peptide-inhibitors of specific target proteins)

Встречаемость, %* Occurrence rate, %*	Пептид Peptide	Фрагмент белка протеома Fragment of proteome protein	Ген Gene	Белок протеома Proteome protein	Таргетный белок Target protein
17	VPFTLA	VPFVLA	<i>ADAM17</i>	Белок, содержащий дизинтегрин и домен металлопротеиназы 17 / Protein containing disintegrin and metalloproteinase 17 domain	ADAM17
83	FAQPGL	FSQPGL	<i>TBC1D1</i>	Белок с доменом TBC1 / Protein with TBC1 domain	АКТ/ПКВ
50	SFPQPG	SFSQPG	<i>TBC1D1</i>	Белок с доменом TBC1 / Protein with TBC1 domain	АКТ/ПКВ
17	YLVLT	YLVLT	<i>PTEN</i>	Фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат-3-фосфатаза / Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate-3-phosphatase	АКТ/ПКВ
50	SENALVA	SENSLVA	<i>GRB10</i>	Белок-10, связанный с рецептором фактора роста / Protein 10 associated with a receptor of a growth factor	АКТ/ПКВ, MTOR
33	PGGLYA	PGGVYA	<i>VIM</i>	Виментин / Vimentin	CDK1, CDK5
33	NHLPLR	NFLTPLR	<i>SH3GLB1</i>	Эндофилин-В1 / Endofilin B1	CDK5
17	GAGDFL	GEGDFL	<i>FGA</i>	Альфа-фибриноген / Alfa fibrinogen	FGA
50	PTLPAG	PTLPPG	<i>VHL</i>	Супрессор опухолей при болезни фон Гиппеля–Линдау / Tumor suppressor in patients with von Hippel–Lindau syndrome	HIF1A
17	FPTLPP	YPTLPP	<i>VHL</i>	Супрессор опухолей при болезни фон Гиппеля–Линдау / Tumor suppressor in patients with von Hippel–Lindau syndrome	HIF1A
50	AYLSSPL	AYLSSPL	<i>IKBKG</i>	Эссенциальный модулятор NF-κB / Essential NF-κB modulator	IKKB
50	SNPLAL	SSPLAL	<i>IKBKG</i>	Эссенциальный модулятор NF-κB / Essential NF-κB modulator	IKKB
33	LFSPLAL	LSSPLAL	<i>IKBKG</i>	Эссенциальный модулятор NF-κB / Essential NF-κB modulator	IKKB
17	LSGSDV	LSASDV	<i>INSR</i>	Рецептор инсулина / Insulin receptor	IRS1, SHC1
50	LLGPFS	LLSPFS	<i>GRB10</i>	Белок-10, связанный с рецептором фактора роста / Protein 10 associated with a receptor of a growth factor	MAPK1, MAPK3
33	EALPGPL	EILPGPL	<i>MYOCD</i>	Миокардин / Myocardin	MAPK1, MAPK3
17	AYLPQNL	AYTPQNL	<i>MED1</i>	Медиатор-1 РНК-полимеразы II / Mediator-1 of RNA-polymerase II	MAPK1, MAPK3
17	PAGLPQ	PAALPQ	<i>RPS6KA5</i>	Киназа рибосомного белка S6-альфа-5 / Ribosome protein S6-alfa-5 kinase	MAPK1, MAPK3, MAPK14
17	TPALPG	TPTLPG	<i>MEF2C</i>	Энхансерный фактор 2С миоцитов / Enhancing factor of 2C myocytes	MAPK14
33	LEQNVQQ	LEQEVQQ	<i>ALOX5</i>	Арахидонат-5-липоксигеназа / Arachidonate-5-lipoxygenase	MAPKAPK2
33	GLATLVE	GLDTLVE	<i>BCL10</i>	Белок лимфома/лейкемия-10 // Protein lymphoma/leukemia-10	NF-κB
17	PGAAQS	PGAAES	<i>ZBTB16</i>	Цинковый палец BTB-16 / Zinc finger BTB-16	PDPK1
17	AVPAGL	AVPPGL	<i>SAGE2P</i>	SAGE1-подобный белок / SAGE1-like protein	PDPK1
50	GALLLHG	GALLLRG	<i>STOML2</i>	Соматин-подобный 2 / Somatin-like 2	PKC/PRKCZ
33	GALLL-GS	GALLLRGS	<i>STOML2</i>	Соматин-подобный 2 / Somatin-like 2	PKC/PRKCZ
17	FVGTLEY	FVGTLYQ	<i>IKBKB</i>	Ингибитор киназы NF-κB / NF-κB kinase inhibitor	PKC/PRKCZ, PDPK1, TBK1
67	LNLSSSF	LNLSSHF	<i>PKD1</i>	Полицистин-1 / Polycystin-1	PKD1

Таблица 1 (окончание). Пептиды препарата Лаеннек®, ассоциированные с поддержкой функции эндотелия (пептиды-ингибиторы специфических таргетных белков)

Table 1 (end). Peptides in the composition of Laennec® associated with endothelial function support (peptide-inhibitors of specific target proteins)

Встречаемость, %* Occurrence rate, %*	Пептид Peptide	Фрагмент белка протеома Fragment of proteome protein	Ген Gene	Белок протеома Proteome protein	Таргетный белок Target protein
33	VPPPLP	VPPSLP	VWA2	Белок 2, содержащий домен фактора фон Виллебранда / Protein 2 containing von Willebrand factor domain	VWA2
67	YGLGGP	YGLGSP	EDN1	Эндотелин-1 / Endothelin-1	Рецептор эндотелина / Endothelin receptor

Примечание. Приведены аминокислотные последовательности пептидов, закодированные в 20-буквенном формате. * Встречаемость пептида в исследованных образцах препарата.

Note. Amino acid peptide sequences are coded in a 20-letter format. * The occurrence rate of a peptide in the studied samples.

Таблица 2. Пептиды препарата Лаеннек®, участвующие в связывании ионов цинка

Table 2. Peptides in the Laennec® composition involved in the zinc ions binding

Встречаемость, %* Occurrence rate, %*	Пептид Peptide	Фрагмент белка протеома Fragment of proteome protein	Ген Gene	Белок протеома Proteome protein
100	VYPGET	VHPGET	AGBL5	Карбоксипептидазоподобный белок 5 / Carboxypeptidase-like protein 5
67	ALLQAH	AMLQAH	CSH2	Хорионический соматотропин 2 / Chorionic somatotropin 2
33	ELHQVH	ELHLVH	CA5A	Карбоангидраза 5A / Carbonic anhydrase 5A
33	GHSLGL	GHSLGL	MMP26	Матричная металлопротеиназа-26 / Matrix metalloproteinase-26
33	GHSLGL	GHALGL	MMP23A	Матричная металлопротеиназа-23 / Matrix metalloproteinase-23
33	GHSLGL	GHSLGM	MMP7	Матрилизин / Matrilysin
33	GHSLGLAGH	GHSLGLGH	MMP12	Макрофаг металлоэластаза / Macrophage metalloelastase
33	GLXHTT	GLQHTT	MMP11	Стромелизин-3 / Stromelysin-3
33	GHSLGLP	GHVLGLP	MMP21	Матричная металлопротеиназа-21 / Matrix metalloproteinase-21
33	FPLVRP	FPLTRP	THAP1	Белок 1, содержащий домен THAP / Protein 1 containing THAP domain
33	LLYLTGDF	LLYTGDF	CPSF3	Фактор специфичности полиаденилирования / Polyadenylation specificity factor
33	LGNAPH	LGKAPH	UNK	Не охарактеризованный белок MGC39545PE / Non-characterized protein MGC39545PE

Примечание. Приведены аминокислотные последовательности пептидов, закодированные в 20-буквенном формате. * Встречаемость пептида в исследованных образцах препарата.

Note. Amino acid peptide sequences are coded in a 20-letter format. * The occurrence rate of a peptide in the studied samples.

NF-κB участвует в повышении экспрессии вазоконстриктора эндотелина-1, индуцированной оксигемоглобином. И наоборот, таргетный ингибитор NF-κB (BAY11-7082) подавляет продукцию эндотелина-1 в эндотелиоцитах [39]. Антагонист рецепторов ангиотензина II лозартан ингибирует активацию NF-κB в эндотелии [40]. Глюкагоноподобный пептид-1 у крыс со стрептозотоциновой моделью диабета не только инактивирует NF-κB, но и активирует эндотелиальную синтазу оксида азота [41].

Активация NF-κB также связана с формированием гипоксии эндотелия. Показана роль NF-κB при воспалительном повреждении эндотелиальных клеток в модели эмфиземы: по сравнению с контрольной группой экспрессия мРНК NF-κB, мРНК ICAM-1, мРНК MMP-9 была значительно повышена, в то время как уровни мРНК эндотелиальной синтазы оксида азота были существенно ниже [42].

Известно, что в активации NF-κB принимают участие ряд протеинкиназ, в т.ч. АКТ/ПКВ, PKC/PRKCZ, PKD1, MAPK14, IKKβ/IKKγ и PDPK1. Как показано ниже, пептиды препарата Лаеннек® могут являться специфическими ингибиторами этих киназ.

Протеинкиназа АКТ1/ПКВ регулирует выживаемость клеток, ангиогенез, транскрипцию NF-κB-зависимых генов. Фосфорилируя белок BAD, киназа АКТ1 стимулирует проапоптотическую активность этого белка. Пептид препарата Лаеннек® FAQPGL, который встречался в 83% исследованных образцов, соответствует остаткам 236-241 FSQPGL белка TBC1D1, в котором остаток серин-235 фосфорилируется киназой АКТ1 [43]. Поскольку серин отсутствует в пептиде FAQPGL, то последний будет специфически связываться и ингибировать киназу АКТ1. Аналогичные механизмы ингибирования АКТ1 существуют и для пептидов

Таблица 3. Таргетные белки протеома человека, ингибируемые пептидами препарата Лаеннек®

Table 3. Target protein of human proteome inhibited by Laenec®

Ген / Gene	Таргетный белок / Target protein	Функция / Function
<i>PKC/PRKCZ</i>	Протеинкиназа С дзета / Protein kinase C zeta	Сигнал ИЛ-1 через NF-κB/IKBKB, апоптоз / Signal IL-1 via NF-κB/IKBKB, apoptosis
<i>AKT/PKB</i>	Протеинкиназа В / Protein kinase B	Транскрипция NF-κB-зависимых генов, апоптоз / Transcription of NF-κB-dependent genes, apoptosis
<i>PKD1</i>	Протеинкиназа D1 / Protein kinase D1	Активация NF-κB при передаче сигналов ИЛ-1 / Activation of NF-κB when transmitting IL-1 signals
<i>MAPKAPK2</i>	МАРКА2-киназа / MAPK2-kinase	Регуляция продукции ФНОα и ИЛ-6 / Regulation of TNFα and IL-6 production
<i>MAPK14</i>	МАР-киназа 14 / MAP-kinase 14	Связывание NF-κB с промоторами генов / Binding of NF-κB with gene promoters
<i>CDK5</i>	Циклин киназа 5 / Cyclin kinase 5	Апоптоз эндотелиальных клеток / Apoptosis of endothelial cells
<i>IKKB/IKKB</i>	Ингибитор киназы NF-κB / NF-κB kinase inhibitor	Активация NF-κB / Activation of NF-κB
<i>PDPK1</i>	3-фосфоинозитид- протеинкиназа 1 / 3-phosphoinositide protein kinase 1	Активация NF-κB через IKKB / Activation of NF-κB via IKKB
<i>SHC1</i>	SHC-трансформирующий белок 1 / SHC-transforming protein 1	Способствует окислительному стрессу эндотелия / Contributes to the oxidative stress of the endothelium
<i>EDN1</i>	Эндотелин-1 / Endothelin-1	Вазоконстрикторный пептид эндотелия / Endothelial derived vasoconstrictor peptide
<i>VWA2</i>	Домен-2 фон Виллебранда / Von Willebrand domain-2	Способствует адгезии тромбоцитов / Contributes to platelet adhesion
<i>FGA</i>	Фибриноген альфа / Fibrinogen alfa	Полимеризуется в фибриновый матрикс тромба / Contributes to platelet adhesion
<i>ADAM17</i>	Белок ADAM-17 / Protein ADAM-17	Активация ФНОα / Activation of TNFα
<i>HIF1A</i>	Гипоксия-индуцируемый фактор / Hypoxia-induced factor	Антигипоксанта́ный эффект / Antihypoxant effect

Примечание. ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли.

Note. IL – interleukin; TNF – tumor necrosis factor.

SFPQPG (встречается в 50% образцов препарата), YLVLT (17%) и SENALVA (50%).

Протеинкиназа PKC/PRKCZ участвует в сигнальном пути фосфатидилинозитол-3-киназы PI3K и передаче сигналов от рецепторов ИЛ-1 через сигнальный путь NF-κB [44]. В эндотелиальных клетках, обработанных в культуре окислителем пероксинитритом, протеинкиназа С фосфорилирует киназу STK11, что приводит к ингибированию передачи сигналов AKT1 и усилению апоптоза эндотелиоцитов [45]. Пептид GALLLHG (50% образцов) соответствует остаткам 10-16 GALLLRG белка STOML2, в котором остаток серин-17 фосфорилируется киназой PKC [46]. Отсутствие серина в соответствующей позиции пептида GALLLHG позволяет предполагать специфическое ингибирующее действие этого пептида на киназу PKC. Ингибиторами PKC также могут являться пептиды GALLLGS и FVGTLEY (см. табл. 1).

Таргетный белок IKKB/IKKB ингибирует бета-субъединицу киназы фактора NF-κB, которая стимулирует активацию и перемещение NF-κB внутрь клеточного ядра с последующей активацией транскрипции сотен NF-κB-зависимых генов [47]. Пептиды AYLSPL, SNPLAL, LFSPLAL, встречающиеся в исследованных образцах с частотой 33–50% (см. табл. 1), являются потенциальными специфическими ингибиторами киназы IKKB (рис. 1).

Ряд других таргетных белков-киназ, ингибируемых пептидами препарата, усиливают активность описанных выше киназ AKT1, PKC, IKKB. Например, киназа PDPK1 (3-фосфоинозитидзависимая

протеинкиназа-1) активирует путь NF-κB посредством фосфорилирования киназы IKKB. Киназа PDPK1 может ингибироваться пептидами PGAASQ и AVPAGL препарата Лаеннек® (см. табл. 1). Фермент PKD1 продлевает активацию киназы PKC [48], что усиливает апоптоз эндотелиоцитов. Фермент PKD1 потенциально ингибируется пептидом Лаеннека® LNLSSSF. Митогенактивированная киназа MAPK14 увеличивает связывание фактора NF-κB с промоторами генов [49] и может ингибироваться пептидом TPALPG.

Ингибирование описанных выше таргетных белков соответствующими пептидами может усиливаться другими пептидами препарата, которые ингибируют ферменты синтеза и мутации ФНОα. Фермент MAPK-активированная протеинкиназа MAPKAPK2 участвует в воспалительном ответе, посттранскрипционно регулируя синтез провоспалительных цитокинов ФНОα и ИЛ-6 посредством фосфорилирования белков ELAVL1, HNRNPA0, PABPC1, TTP/ZFP36, связывающих A/U-элементы в мРНК соответствующих генов [50]. Пептид Лаеннека® LEQNVQQ соответствует остаткам 273-279 LEQEVQQ белка ALOX5, в котором остаток серин-272 фосфорилируется MAPKAPK2 [51]. Данный пептид не содержит серина и поэтому является специфическим ингибитором MAPKAPK2.

Фермент ADAM17, содержащий дизинтегрин и металлопротеиназный домен, расщепляет ФНОα до зрелой растворимой формы этого провоспалительного цитокина. Пептид Лаеннека® VPFTLA соответствует остаткам 12-17 VPFLVA в сигнальном пептиде бел-

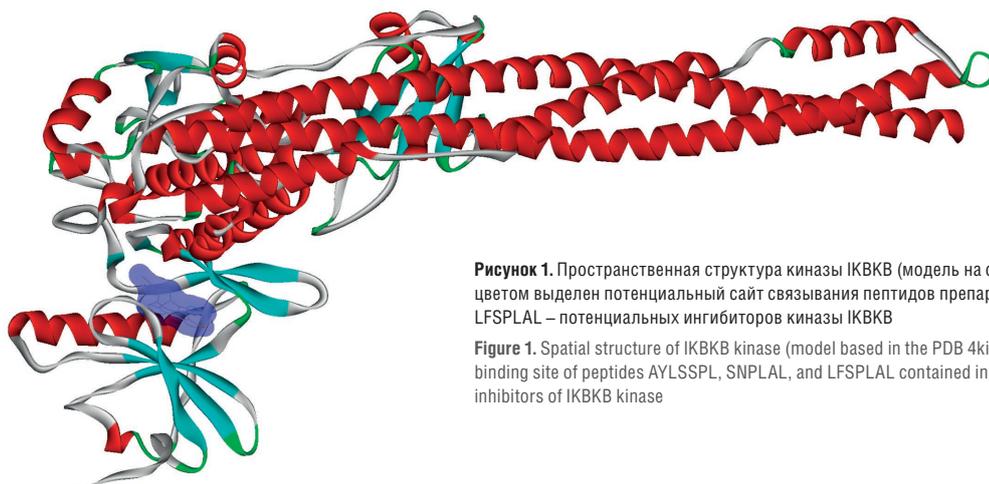


Рисунок 1. Пространственная структура киназы ИКВКВ (модель на основании файла PDB 4kik). Синим цветом выделен потенциальный сайт связывания пептидов препарата Лаеннек® AYLSLPL, SNPLAL, LFSPLAL – потенциальных ингибиторов киназы ИКВКВ

Figure 1. Spatial structure of IKKB kinase (model based in the PDB 4kik file). Blue color highlights a potential binding site of peptides AYLSLPL, SNPLAL, and LFSPLAL contained in the Laennec® preparation that are potential inhibitors of IKKB kinase

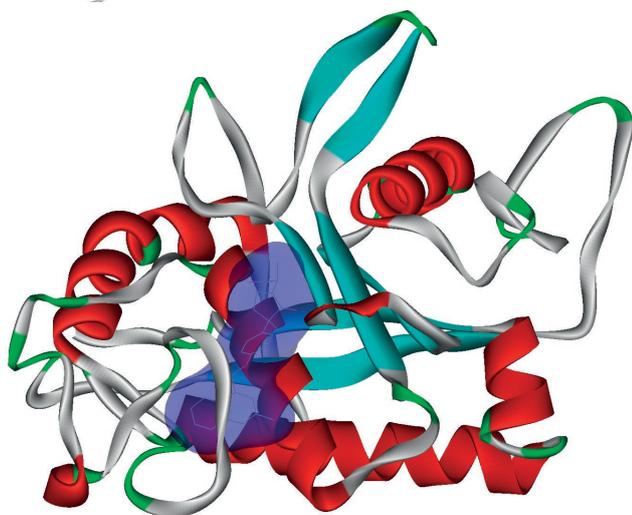


Рисунок 2. Пространственная структура протеазы ADAM17, которая расщепляет фактор некроза опухоли альфа до зрелой растворимой формы. Синим цветом выделен потенциальный сайт связывания пептида препарата Лаеннек® VPFTLA – ингибитора ADAM17

Figure 2. Spatial structure of ADAM17 protease that splits tumor necrosis factor alpha to mature soluble form. Blue color highlights a potential binding site of peptide VPFTLA contained in the Laennec® preparation

ка ADAM17, поэтому может вмешиваться в процесс матурации ADAM17, тем самым тормозя синтез зрелого ФНО α (рис. 2).

Помимо воздействия на активность сигнального пути ФНО α /NF- κ B, пептиды препарата Лаеннек® могут влиять на активность антигипоксанта фактора HIF1A (гипоксия-индуцируемый фактор 1-альфа). В условиях гипоксии фактор HIF1A активирует транскрипцию более 40 генов (эритропоэтин, транспортеры глюкозы, гликолитические ферменты, фактор роста эндотелия сосудов и др.), способствующих сохранению и регенерации эндотелия

[52]. Фактор HIF1A регулируется взаимодействием с белком VHL (фактор фон Гиппеля–Ландау). Пептид Лаеннека® FPTLPP соответствует остаткам 98–103 YPTLPP белка VHL. Замена остатка тирозин-98 в белке VHL приводит к потере взаимодействия белков VHL и HIF1A и, соответственно, снижению деградации HIF1A [53]. Поэтому пептид FPTLPP, взаимодействуя с HIF1A, препятствует связыванию фактора HIF1A с ингибиторным белком VHL, что будет способствовать усилению активности антигипоксанта фактора HIF1A.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Эндотелиопатия характеризуется комплексной патофизиологией и осложняет лечение широкого спектра заболеваний, способствуя формированию полиорганной патологии. Устранение дисфункции эндотелия и его регенерация особенно актуальны для реабилитации пациентов, перенесших COVID-19. В настоящей работе показано, что пептиды в составе препарата Лаеннек® способствуют комплексному патогенетическому действию против дисфункции эндотелия. В составе препарата идентифицированы пептиды – ингибиторы специфических таргетных белков (PRKCZ, PKB, PKD1, MAPK14, IKKB, PDPK1), которые вовлечены в быструю дезактивацию важнейшего провоспалительного транскрипционного фактора NF- κ B. Эти пептиды можно оценивать как острофазные, быстродействующие метаболиты, осуществляющие торможение воспаления по пути блокирования фактора NF- κ B. Ингибирование киназ CDK5 и SHC1 пептидами в составе препарата приводит к снижению апоптоза эндотелиоцитов. Кроме того, пептиды Лаеннека® блокируют ферменты MAPKAPK2/3 и ADAM17, участвующие в синтезе и вызревании провоспалительного фактора ФНО α . Регенерация и поддержка функции эндотелия пептидами препарата способствует улучшению синтеза NO в эндотелиоцитах и, соответственно, нормализации тонуса стенок сосудов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Пузик С.Г. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе артериальной гипертензии и прогрессировании атеросклероза. *Семейная медицина*. 2018; 2: 69–74.
2. Чучалин А.Г. Роль оксида азота в современной клинической практике: научный доклад на V Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (13 декабря 2017 г.). *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 503–11. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511>.
3. Панина И.Ю., Петрищев Н.Н., Смирнов А.В. и др. Артериальная гипертензия и эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек. *Артериальная гипертензия*. 2006; 12 (4): 352–7. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2006-12-4-352-357>.
4. Шолкова М.В., Доценко Э.А. Эндотелиальная дисфункция при

- хронических обструктивных заболеваниях легких. *Неотложная кардиология и кардиооваскулярные риски*. 2019; 3 (1): 539–45.
5. Liu C., Jiang Z.C., Shao C.X., Zhang H.G., et al. Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020; 28 (2): 148–52 (на кит. яз.). <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003>.
6. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18 (4): 844–7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
7. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020; 69 (6): 1002–9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>.
8. Iba T., Connors J.M., Levy J.H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res*. 2020; 69 (12): 1181–9. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6>.
9. Zhang J., McCullough P.A., Tecson K.M. Vitamin D deficiency in association with endothelial dysfunction: Implications for patients with COVID-19. *Rev Cardiovasc Med*. 2020; 21 (3): 339–44. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.131>.
10. Kang S., Tanaka T., Inoue H., et al. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117 (36): 22351–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010229117>.
11. McConnell M.J., Kawaguchi N., Kondo R., et al. Liver injury in COVID-19 and IL-6 trans-signaling-induced endotheliopathy. *J Hepatol*. 2021; 75 (3): 647–58. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.050>.
12. Philippe A., Chocron R., Gendron N., et al. Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality. *Angiogenesis*. 2021; 24 (3): 505–17. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09762-6>.
13. Syed F., Li W., Relich R.F., et al. Excessive matrix metalloproteinase-1 and hyperactivation of endothelial cells occurred in COVID-19 patients and were associated with the severity of COVID-19. *medRxiv*. 2021 Jan 20: 2021.01.19.21250115. <https://doi.org/10.1101/2021.01.19.21250115>.
14. Chioh F.W., Fong S.W., Young B.E., et al. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. *Elife*. 2021; 10: e64909. <https://doi.org/10.7554/eLife.64909>.
15. Pine A.B., Meizlish M.L., Goshua G., et al. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *Pulm Circ*. 2020; 10 (4): 2045894020966547. <https://doi.org/10.1177/2045894020966547>.
16. Nicosia R.F., Ligresti G., Caporarello N., et al. COVID-19 vasculopathy: mounting evidence for an indirect mechanism of endothelial injury. *Am J Pathol*. 2021; 191 (8): 1374–84. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2021.05.007>.
17. Федин А.И., Старых Е.П., Парфёнов А.С. и др. Фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции при атеросклеротической хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013; 113 (10): 45–8.
18. Филиппов Е.В. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Медицинский совет*. 2019; 5: 64–7. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-64-67>.
19. Торшин И.Ю., Громова О.А. Микронутриенты против коронавируса. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020: 112 с.
20. Максимов В.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. и др. Опыт применения препарата Лаеннек у пациентов с высоким риском развития «цитокинового шторма» на фоне COVID-19 и гиперферритинемии. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 587–98. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-587-598>.
21. Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А. и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек, способствующие устранению гиперферритинемии и перегрузки железом. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (4): 413–25. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.070>.
22. Торшин И.Ю., Громова О.А., Диброва Е.А. и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек, потенцирующие его противовирусные эффекты в лечении атопического дерматита герпетической инфекции. *Российский аллергологический журнал*. 2018; 15 (1): 82–90. <https://doi.org/10.36691/rja191>.
23. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: Factorization approach. *Pattern Recognit Image Anal*. 2017; 27 (1): 16–28. <https://doi.org/10.1134/S1054661817010151>.
24. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: Metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognit Image Anal*. 2017; 27 (2): 184–99. <https://doi.org/10.1134/S1054661817020110>.
25. Torshin I.Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognit Image Anal*. 2013; 23 (2): 319–27. <https://doi.org/10.1134/S1054661813020156>.
26. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit Image Anal*. 2019; 29 (4): 654–67. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
27. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit Image Anal*. 2014; 24 (1): 11–23. <https://doi.org/10.1134/S1054661814010209>.
28. Торшин И.Ю., Громова О.А. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 170 (10): 79–89. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89>.
29. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО; 2012: 748 с.
30. Xu S., Yan Y., Yan Z., et al. Septic serum mediates inflammatory injury in human umbilical vein endothelial cells via reactive oxygen species, mitogen activated protein kinases and nuclear factor- κ B. *Int J Mol Med*. 2021; 47 (1): 267–75. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4785>.
31. Vrints C.J., Krychtiuk K.A., Van Craenenbroeck E.M., et al. Endothelialitis plays a central role in the pathophysiology of severe COVID-19 and its cardiovascular complications. *Acta Cardiol*. 2021; 76 (2): 109–24. <https://doi.org/10.1080/00015385.2020.1846921>.
32. Pan Y., Wang Y., Xu J., et al. TG and VLDL cholesterol activate NLRP1 inflammasome by Nuclear Factor- κ B in endothelial cells. *Int J Cardiol*. 2017; 234: 103. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.156>.
33. Baer J.T., Du Laney T.V., Wyrick P.B., et al. Nuclear factor- κ B activation in endothelium by Chlamydia pneumoniae without active infection. *J Infect Dis*. 2003; 188 (8): 1094–7. <https://doi.org/10.1086/378564>.
34. Song D., Ye X., Xu H., Liu S.F. Activation of endothelial intrinsic NF- κ B pathway impairs protein C anticoagulation mechanism and promotes coagulation in endotoxemic mice. *Blood*. 2009; 114 (12): 2521–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-205914>.
35. Morita M., Yano S., Yamaguchi T., Sugimoto T. Advanced glycation end products-induced reactive oxygen species generation is partly through NF- κ B activation in human aortic endothelial cells. *J Diabetes Complications*. 2013; 27 (1): 11–5. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.07.006>.

36. Pan W., Yu H., Huang S., Zhu P. Resveratrol protects against TNF- α -induced injury in human umbilical endothelial cells through promoting sirtuin-1-induced repression of NF-KB and p38 MAPK. *PLoS One*. 2016; 11 (1): e0147034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147034>.
37. Dong H.J., Shang C.Z., Peng D.W., et al. Curcumin attenuates ischemia-like injury induced IL-1 β elevation in brain microvascular endothelial cells via inhibiting MAPK pathways and nuclear factor- κ B activation. *Neuro Sci*. 2014; 35 (9): 1387–92. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1718-4>.
38. Hu W., Zhang Q., Yang X., et al. Puerarin inhibits adhesion molecule expression in tnf-alpha-stimulated human endothelial cells via modulation of the nuclear factor kappaB pathway. *Pharmacology*. 2010; 85 (1): 27–35. <https://doi.org/10.1159/000264938>.
39. Ohkita M., Takaoka M., Shiota Y., et al. A nuclear factor-kappaB inhibitor BAY 11-7082 suppresses endothelin-1 production in cultured vascular endothelial cells. *Jpn J Pharmacol*. 2002; 89 (1): 81–4. <https://doi.org/10.1254/jjp.89.81>.
40. Guo G., Cheng X., Fu R. Losartan inhibits nuclear factor- κ B activation induced by small, dense LDL cholesterol particles in human umbilical vein endothelial cells. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2013; 76: 17–20. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2013.11.006>.
41. Zhou S.J., Bai L., Lv L., et al. Liraglutide ameliorates renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats by activating endothelial nitric oxide synthase activity via the downregulation of the nuclear factor- κ B pathway. *Mol Med Rep*. 2014; 10 (5): 2587–94. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2555>.
42. Lei L., Huaiyong C., Qi W., et al. The role of nuclear factor- κ B in endothelial cell inflammatory injury by intermittent hypoxia in rat with emphysema. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2015; 38 (3): 196–201 (на кит. яз.).
43. Bian Y., Song C., Cheng K., et al. An enzyme assisted RP-RPLC approach for in-depth analysis of human liver phosphoproteome. *J Proteomics*. 2014; 96: 253–62. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.11.014>.
44. Song P., Xie Z., Wu Y., et al. Protein kinase Czeta-dependent LKB1 serine 428 phosphorylation increases LKB1 nucleus export and apoptosis in endothelial cells. *J Biol Chem*. 2008; 283 (18): 12446–55. <https://doi.org/10.1074/jbc.M708208200>.
45. Hurov J.B., Watkins J.L., Piwnicka-Worms H. Atypical PKC phosphorylates PAR-1 kinases to regulate localization and activity. *Curr Biol*. 2004; 14 (8): 736–41. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.04.007>.
46. Preuss K.D., Pfreundschuh M., Fadl N., et al. Hyperphosphorylation of autoantigenic targets of paraproteins is due to inactivation of PP2A. *Blood*. 2011; 118 (12): 3340–6. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-351668>.
47. Tsuchiya Y., Asano T., Nakayama K., et al. Nuclear IKKbeta is an adaptor protein for I κ B α ubiquitination and degradation in UV-induced NF-kappaB activation. *Mol Cell*. 2010; 39 (4): 570–82. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.07.030>.
48. Serra R.W., Fang M., Park S.M., et al. A KRAS-directed transcriptional silencing pathway that mediates the CpG island methylator phenotype. *Elife*. 2014; 3: e02313. <https://doi.org/10.7554/eLife.02313>.
49. Xu P., Derynck R. Direct activation of TACE-mediated ectodomain shedding by p38 MAP kinase regulates EGF receptor-dependent cell proliferation. *Mol Cell*. 2010; 37 (4): 551–66. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.01.034>.
50. Reinhardt H.C., Hasskamp P., Schmedding I., et al. DNA damage activates a spatially distinct late cytoplasmic cell-cycle checkpoint network controlled by MK2-mediated RNA stabilization. *Mol Cell*. 2010; 40 (1): 34–49. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.018>.
51. Werz O., Szellas D., Steinhilber D., Rådmark O. Arachidonic acid promotes phosphorylation of 5-lipoxygenase at Ser-271 by MAPK-activated protein kinase 2 (MK2). *J Biol Chem*. 2002; 277 (17): 14793–800. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111945200>.
52. Gimm T., Wiese M., Teschemacher B., et al. Hypoxia-inducible protein 2 is a novel lipid droplet protein and a specific target gene of hypoxia-inducible factor-1. *FASEB J*. 2010; 24 (11): 4443–58. <https://doi.org/10.1096/fj.10-159806>.
53. Tanimoto K., Makino Y., Pereira T., Poellinger L. Mechanism of regulation of the hypoxia-inducible factor-1 alpha by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *EMBO J*. 2000; 19 (16): 4298–309. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.16.4298>.

REFERENCES:

1. Puzik S.G. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of arterial hypertension and the progression of atherosclerosis. *Semeynaya meditsina / Family Medicine*. 2018; 2: 69–74 (in Russ.).
2. Chuchalin A.G. A role of nitric oxide for the modern clinical practice: a scientific report at the 5th Pan-Russian Congress on pulmonary hypertension, December 13, 2017. *Pulmonologiya*. 2018; 28 (4): 503–11 (in Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511>.
3. Panina I.Y., Petrichstev N.N., Smirnov A.V., et al. Arterial hypertension and endothelial dysfunction in chronic kidney diseases. *Arterial'naya gipertenziya / Arterial Hypertension*. 2006; 12 (4): 352–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2006-12-4-352-357>.
4. Sholkava M.V., Dotsenko E.A. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary diseases. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2019; 3 (1): 539–45 (in Russ.).
5. Liu C., Jiang Z.C., Shao C.X., Zhang H.G., et al. Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020; 28 (2): 148–52 (in Chinese). <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003>.
6. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18 (4): 844–7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
7. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020; 69 (6): 1002–9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>.
8. Iba T., Connors J.M., Levy J.H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res*. 2020; 69 (12): 1181–9. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6>.
9. Zhang J., McCullough P.A., Tecson K.M. Vitamin D deficiency in association with endothelial dysfunction: Implications for patients with COVID-19. *Rev Cardiovasc Med*. 2020; 21 (3): 339–44. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.131>.
10. Kang S., Tanaka T., Inoue H., et al. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117 (36): 22351–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010229117>.
11. McConnell M.J., Kawaguchi N., Kondo R., et al. Liver injury in COVID-19 and IL-6 trans-signaling-induced endotheliopathy. *J Hepatol*. 2021; 75 (3): 647–58. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.050>.
12. Philippe A., Chocron R., Gendron N., et al. Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality. *Angiogenesis*. 2021; 24 (3): 505–17. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09762-6>.
13. Syed F., Li W., Relich R.F., et al. Excessive matrix metalloproteinase-1 and hyperactivation of endothelial cells occurred in COVID-19 patients

- and were associated with the severity of COVID-19. *medRxiv*. 2021 Jan 20; 2021.01.19.21250115. <https://doi.org/10.1101/2021.01.19.21250115>.
14. Chioh F.W., Fong S.W., Young B.E., et al. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. *Elife*. 2021; 10: e64909. <https://doi.org/10.7554/eLife.64909>.
 15. Pine A.B., Meizlish M.L., Goshua G., et al. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *Pulm Circ*. 2020; 10 (4): 2045894020966547. <https://doi.org/10.1177/2045894020966547>.
 16. Nicosia R.F., Ligresti G., Caporarello N., et al. COVID-19 vasculopathy: mounting evidence for an indirect mechanism of endothelial injury. *Am J Pathol*. 2021; 191 (8): 1374–84. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2021.05.007>.
 17. Fedin A.I., Starykh E.P., Parfenov A.S., et al. Pharmacotherapy of endothelial dysfunction in patients with atherosclerotic brain ischemia. *S.S. Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013; 113 (10): 45–8 (in Russ.).
 18. Filippov E.V. Possibilities for correcting endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. *Meditsinskiy sovet / Medical Council*. 2019; 5: 64–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-64-67>.
 19. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Micronutrients against coronaviruses. Moscow: GEOTAR-Media; 2020: 112 pp. (in Russ.).
 20. Maksimov V.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G., et al. An experience of using Laennec in patients at high risk of a cytokine storm with COVID-19 and hyperferritinemia. *Pulmonologiya*. 2020; 30 (5): 587–98 (in Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-587-598>.
 21. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Maksimov V.A., et al. Peptides contained in the composition of Laennec that contribute to the treatment of hyperferritinemia and iron overload disorders. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (4): 413–25 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.070>.
 22. Torshin I.Y., Gromova O.A., Dibrova E.A., et al. Peptides in the composition of Laennec that show antiviral effects in the therapy of atopic dermatitis and herpes infection. *Russian Journal of Allergy*. 2018; 15 (1): 82–90 (in Russ.). <https://doi.org/10.36691/rja191>.
 23. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: Factorization approach. *Pattern Recognit Image Anal*. 2017; 27 (1): 16–28. <https://doi.org/10.1134/S1054661817010151>.
 24. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: Metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognit Image Anal*. 2017; 27 (2): 184–99. <https://doi.org/10.1134/S1054661817020110>.
 25. Torshin I.Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognit Image Anal*. 2013; 23 (2): 319–27. <https://doi.org/10.1134/S1054661813020156>.
 26. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit Image Anal*. 2019; 29 (4): 654–67. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
 27. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit Image Anal*. 2014; 24 (1): 11–23. <https://doi.org/10.1134/S1054661814010209>.
 28. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Worldwide experience of the therapeutic use of the human placental hydrolytes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; 170 (10): 79–89 (in Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89>.
 29. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Expert data analysis in molecular pharmacology. Moscow: MTsNMO; 2012: 748 pp. (in Russ.).
 30. Xu S., Yan Y., Yan Z., et al. Septic serum mediates inflammatory injury in human umbilical vein endothelial cells via reactive oxygen species, mitogen activated protein kinases and nuclear factor- κ B. *Int J Mol Med*. 2021; 47 (1): 267–75. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4785>.
 31. Vrints C.J., Krychtiuk K.A., Van Craenenbroeck E.M., et al. Endothelialitis plays a central role in the pathophysiology of severe COVID-19 and its cardiovascular complications. *Acta Cardiol*. 2021; 76 (2): 109–24. <https://doi.org/10.1080/00015385.2020.1846921>.
 32. Pan Y., Wang Y., Xu J., et al. TG and VLDL cholesterol activate NLRP1 inflammasome by Nuclear Factor- κ B in endothelial cells. *Int J Cardiol*. 2017; 234: 103. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.156>.
 33. Baer J.T., Du Laney T.V., Wyrick P.B., et al. Nuclear factor- κ B activation in endothelium by Chlamydia pneumoniae without active infection. *J Infect Dis*. 2003; 188 (8): 1094–7. <https://doi.org/10.1086/378564>.
 34. Song D., Ye X., Xu H., Liu S.F. Activation of endothelial intrinsic NF- κ B pathway impairs protein C anticoagulation mechanism and promotes coagulation in endotoxemic mice. *Blood*. 2009; 114 (12): 2521–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-205914>.
 35. Morita M., Yano S., Yamaguchi T., Sugimoto T. Advanced glycation end products-induced reactive oxygen species generation is partly through NF- κ B activation in human aortic endothelial cells. *J Diabetes Complications*. 2013; 27 (1): 11–5. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.07.006>.
 36. Pan W., Yu H., Huang S., Zhu P. Resveratrol protects against TNF- α -induced injury in human umbilical endothelial cells through promoting sirtuin-1-induced repression of NF- κ B and p38 MAPK. *PLoS One*. 2016; 11 (1): e0147034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147034>.
 37. Dong H.J., Shang C.Z., Peng D.W., et al. Curcumin attenuates ischemia-like injury induced IL-1 β elevation in brain microvascular endothelial cells via inhibiting MAPK pathways and nuclear factor- κ B activation. *Neuro Sci*. 2014; 35 (9): 1387–92. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1718-4>.
 38. Hu W., Zhang Q., Yang X., et al. Puerarin inhibits adhesion molecule expression in tnf- α -stimulated human endothelial cells via modulation of the nuclear factor κ B pathway. *Pharmacology*. 2010; 85 (1): 27–35. <https://doi.org/10.1159/000264938>.
 39. Ohkita M., Takaoka M., Shiota Y., et al. A nuclear factor- κ B inhibitor BAY 11-7082 suppresses endothelin-1 production in cultured vascular endothelial cells. *Jpn J Pharmacol*. 2002; 89 (1): 81–4. <https://doi.org/10.1254/jjp.89.81>.
 40. Guo G., Cheng X., Fu R. Losartan inhibits nuclear factor- κ B activation induced by small, dense LDL cholesterol particles in human umbilical vein endothelial cells. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2013; 76: 17–20. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2013.11.006>.
 41. Zhou S.J., Bai L., Lv L., et al. Liraglutide ameliorates renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats by activating endothelial nitric oxide synthase activity via the downregulation of the nuclear factor- κ B pathway. *Mol Med Rep*. 2014; 10 (5): 2587–94. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2555>.
 42. Lei L., Huaiyong C., Qi W., et al. The role of nuclear factor- κ B in endothelial cell inflammatory injury by intermittent hypoxia in rat with emphysema. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2015; 38 (3): 196–201 (in Chinese).
 43. Bian Y., Song C., Cheng K., et al. An enzyme assisted RP-RPLC approach for in-depth analysis of human liver phosphoproteome. *J Proteomics*. 2014; 96: 253–62. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.11.014>.

44. Song P., Xie Z., Wu Y., et al. Protein kinase Czeta-dependent LKB1 serine 428 phosphorylation increases LKB1 nucleus export and apoptosis in endothelial cells. *J Biol Chem.* 2008; 283 (18): 12446–55. <https://doi.org/10.1074/jbc.M708208200>.
45. Hurov J.B., Watkins J.L., Piwnicka-Worms H. Atypical PKC phosphorylates PAR-1 kinases to regulate localization and activity. *Curr Biol.* 2004; 14 (8): 736–41. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.04.007>.
46. Preuss K.D., Pfreundschuh M., Fadler N., et al. Hyperphosphorylation of autoantigenic targets of paraproteins is due to inactivation of PP2A. *Blood.* 2011; 118 (12): 3340–6. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-351668>.
47. Tsuchiya Y., Asano T., Nakayama K., et al. Nuclear IKKbeta is an adaptor protein for I kappa Balpha ubiquitination and degradation in UV-induced NF-kappa B activation. *Mol Cell.* 2010; 39 (4): 570–82. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.07.030>.
48. Serra R.W., Fang M., Park S.M., et al. A KRAS-directed transcriptional silencing pathway that mediates the CpG island methylator phenotype. *Elife.* 2014; 3: e02313. <https://doi.org/10.7554/eLife.02313>.
49. Xu P., Derynck R. Direct activation of TACE-mediated ectodomain shedding by p38 MAP kinase regulates EGF receptor-dependent cell proliferation. *Mol Cell.* 2010; 37 (4): 551–66. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.01.034>.
50. Reinhardt H.C., Hasskamp P., Schmedding I., et al. DNA damage activates a spatially distinct late cytoplasmic cell-cycle checkpoint network controlled by MK2-mediated RNA stabilization. *Mol Cell.* 2010; 40 (1): 34–49. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.018>.
51. Werz O., Szellas D., Steinhilber D., Rådmark O. Arachidonic acid promotes phosphorylation of 5-lipoxygenase at Ser-271 by MAPK-activated protein kinase 2 (MK2). *J Biol Chem.* 2002; 277 (17): 14793–800. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111945200>.
52. Gimm T., Wiese M., Teschemacher B., et al. Hypoxia-inducible protein 2 is a novel lipid droplet protein and a specific target gene of hypoxia-inducible factor-1. *FASEB J.* 2010; 24 (11): 4443–58. <https://doi.org/10.1096/fj.10-159806>.
53. Tanimoto K., Makino Y., Pereira T., Poellinger L. Mechanism of regulation of the hypoxia-inducible factor-1 alpha by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *EMBO J.* 2000; 19 (16): 4298–309. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.16.4298>.

Сведения об авторах

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, научный руководитель ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Згода Виктор Гаврилович – д.б.н., ЦКП «Протеом человека» ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4532-4274>; WoS ResearcherID: F-1791-2017; Scopus Author ID: 6602917155; РИНЦ SPIN-код: 7840-1330.

Чучалин Александр Григорьевич – д.м.н., профессор, академик РАН, пульмонолог, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>; РИНЦ SPIN-код: 7742-2054.

Максимов Валерий Алексеевич – д.м.н., профессор кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4120-1071>; Scopus Author ID: 55901011200.

Тихонова Ольга Валентиновна – к.б.н., ЦКП «Протеом человека» ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2810-566X>; WoS ResearcherID: F-5115-2017; Scopus Author ID: 57189102916; РИНЦ SPIN-код: 8320-9820.

About the authors

Ivan Yu. Torshin – PhD (Phys. Math.), PhD (Chem.), Senior Researcher, Federal Research Center “Informatics and Management”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; RSCI SPIN-code: 1375-1114.

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Research Supervisor, Federal Research Center “Informatics and Management”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; RSCI SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Viktor G. Zgoda – Dr. Biol. Sc., Center for Collective Use “Human Proteome”, Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4532-4274>; WoS ResearcherID: F-1791-2017; Scopus Author ID: 6602917155; RSCI SPIN-code: 7840-1330.

Aleksandr G. Chuchalin – Dr. Med. Sc., Professor, Academician of RAS, Pulmonologist, Head of Chair of Hospital Therapy, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>; RSCI SPIN-code: 7742-2054.

Valeriy A. Maksimov – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Dietetics and Nutritionology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4120-1071>; Scopus Author ID: 55901011200.

Olga V. Tikhonova – PhD (Biol.), Center for Collective Use “Human Proteome”, Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2810-566X>; WoS ResearcherID: F-5115-2017; Scopus Author ID: 57189102916; RSCI SPIN-code.