

АЛЕКСАНДР ФЕДИНЦЕВ,
биогеронтолог, биоинформатик

ДМИТРИЙ ВЕРЕМЕЕНКО,
аналитик в области
биологии старения

НИГИНА БЕГМУРОВА,
врач, медицинский аналитик

Как дожить
до технологий
XXII века

БОНУСНЫЕ ГОДЫ

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПЛАН ПРОДЛЕНИЯ МОЛОДОСТИ
НА ОСНОВЕ ПОСЛЕДНИХ НАУЧНЫХ ОТКРЫТИЙ

ГЕННАЯ
ИНЖЕНЕРИЯ

ГЕРОПРОТЕКТОРЫ
И СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

РЕВЕРСИВНЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ

Долго и счастливо. Научные исследования о
продлении жизни и сохранении молодости

Дмитрий Веремеенко

**Бонусные годы. Индивидуальный
план продления молодости
на основе последних
научных открытий**

«ЭКСМО»

2021

УДК 613.98
ББК 51.204.9

Веремеенко Д. Е.

Бонусные годы. Индивидуальный план продления молодости на основе последних научных открытий / Д. Е. Веремеенко — «Эксмо», 2021 — (Долго и счастливо. Научные исследования о продлении жизни и сохранении молодости)

ISBN 978-5-04-159690-3

Разве люди умирают от старости? Нет! Речь всегда идет о каком-то заболевании, об отказе органа или системы. Именно поэтому многие ученые считают, что старение – это своего рода «болезнь». А раз это болезнь, ее можно успешно лечить и... предотвращать. Книга расскажет о последних научных открытиях в области изучения причин старения организма и о тех возможностях, которые уже сегодня есть в арсенале медиков и геронтологов. Есть ли у нашего организма срок годности, возможно ли человечеству получить шанс на «вечную жизнь»? Как на самом деле работают геропротекторы. И работают ли? Какие современные технологии внедряются в биологию и медицину уже сегодня и что о них думает мировое сообщество ученых? Книга представляет собой концентрат информации о том, что сегодня доказано для увеличения продолжительности жизни человека, а также о том, что такое старение и как его победить с научной точки зрения. Работа написана в рамках доказательной медицины, каждая фраза выверена и ссылается на научное исследование, проверенное большим коллективом ученых. Перед вами – результат семилетней работы научной группы врачей и исследователей. В формате PDF А4 сохранен издательский макет.

УДК 613.98
ББК 51.204.9

ISBN 978-5-04-159690-3

© Веремеенко Д. Е., 2021

© Эксмо, 2021

Содержание

Предисловие	7
Глава 1	10
Нужно ли верить в чудо?	10
Эффект иллюзии правды	14
Каша из топора	16
Волнообразное течение хронических заболеваний	19
Доказательства эффективности лечения	21
Рандомизация	24
Ослепление для беспристрастной оценки	26
Рандомизированное контролируемое исследование	30
Проблема фальсификации исследований	33
Испорченный телефон	37
Нет времени ждать доказательств... Что, если рискнуть?	38
Библиографический список	42
Конец ознакомительного фрагмента.	48

Дмитрий Веремеенко, Александр Фединцев, Нигина Бегмуродова Бонусные годы: Индивидуальный план продления молодости на основе последних научных открытий

Материал данной книги предназначен только для иллюстративных и образовательных целей и не гарантирован для любого медицинского использования. Для получения более подробной информации, пожалуйста, обратитесь к вашему врачу. Авторы, редакторы и издатель не несут ответственности за ошибки, упущения или любые последствия, возникшие вследствие использования информации, приводимой в данном произведении, и не гарантируют ни в каком виде правильность рекомендаций, содержащихся в данной публикации.

- © Веремеенко Д., текст, иллюстрации, 2021
- © Фединцев А., текст, 2021
- © Бегмуродова Н., текст, 2021
- © Холина Т.Ю., иллюстрации, 2021
- © Косякова Е., иллюстрации, 2021
- © ИП Кочергина, текст, иллюстрации, 2021
- © Оформление. ООО «Издательство «Эксмо», 2021

Предисловие

XXII век. Я смотрю в окно своей квартиры. Вокруг нетронутые луга. Все утопает в цветах. Ярко светит солнце, его лучи прорываются сквозь ветви деревьев и освещают землю. Яркие краски, как в раннем детстве. Безлюдно и чисто. Мой автомобиль завис на высоте двух метров над землей. Уже 30 лет, как правительство Евразии запретило контакт транспорта с землей, автомобили парят в воздухе на малой высоте и никогда ее не касаются. Цивилизация в единстве с природой. Проложенные по грунту колеи дорог, асфальт можно увидеть только в музее. Я уже не помню, сколько мне лет. Да и зачем считать годы? Ведь мы не стареем. Старение – просто болезнь, которую мы научились лечить.

Вероятно, такими были мечты человека, о котором я вам расскажу.

«Людам свойственно мечтать, и мечты эти самые разные: об интересном деле, материальном благополучии, здоровье или, как у Ассоль, о любви под алыми парусами. Но всегда существовала неизменная мечта – мечта о бессмертии, и притом на земле, а не на небесах. И вот благодаря зарождающимся технологиям (наномедицина, генная инженерия и др.) самая заветная мечта человечества скоро начнет сбываться!».

Однако здравствуйте! Меня зовут Дмитрий, и я с удовольствием расскажу вам все, чтоб вы уже сегодня могли использовать такие средства, которые позволят прожить до 120 и более лет. То есть наверняка дожить до времени, когда старение будет побеждено и люди станут жить неопределенно долго, оставаясь всегда молодыми!» – именно с таких слов в 2006 году начинался сайт Дмитрия Рязанова, которого с нами больше нет, а архив его сайта в 2020 году можно было найти здесь: <http://parus.web.ur.ru> (прежний URL: <http://bessmertie.ru>). Дмитрий страдал редким наследственным заболеванием. Он боролся за жизнь. Теперь его дело продолжают другие, в том числе и мы.

В те годы, когда Дмитрий Рязанов был жив, мечта о бессмертии казалась такой близкой! Ученые сделали много открытий в науке о старении. Но рано или поздно все гипотезы рушились. Несмотря на то что мышам уже пытались удалять старые клетки, омолаживать системы регуляции генов, мышцы умирали, продолжительность их жизни не удавалось увеличить и в два раза, не говоря уже о человеке, у которого все устроено гораздо сложнее. Почти никто из нас, похоже, не сможет прожить больше 100 лет, если мы не внедрим новые технологии. И только счастливицы доживут до 101–117 лет. Ученые находят способы омоложения клеток, но время берет свое и животные умирают. Сегодня мы можем продлить жизнь до 90–100 лет, но до воплощения красивой мечты еще очень далеко.

Мы – ученые, врачи, IT-специалисты и менеджеры, люди, активно изучающие старение, участники научных конференций, организаторы школ долголетия, авторы книг и научных статей. Наш проект [<http://slb.expert>] создан союзом двух команд – RLEgroup [https://rlegroup.net/rle_about] и nestarenieRU [<https://nestarenie.ru>], объединенных общей целью – разрушить шивки внеклеточного матрикса, которые мы считаем ведущей причиной старения, об этом рассказывают в своей работе Александр Фединцев и Алексей Москалев [1].

Область работы RLEgroup – научные исследования, направленные на поиск и создание прорывных методов увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества с использованием, например, геной терапии и др.

Сфера деятельности nestarenieRU – тераностика старения. Этот термин подразумевает терапию людей с определенными диагностическими параметрами, свидетельствующими о состояниях, предшествующих заболеваниям, либо с возрастными заболеваниями, такая терапия в клинических исследованиях эффективно увеличивала продолжительность жизни.

Старение приводит к смерти, а после смерти теряется смысл всего, что мы до этого сделали. Сегодня мы уже знаем, как дожить до 90–100 лет, сохраняя удовлетворительное каче-

ство жизни. Мы создали экспертную систему тераностики старения, в которой аккумулировали многие достижения медицины и биологии.

Но наша цель – окончательно победить старение. Для этого мы решаем две задачи:

- 1) долгосрочная задача для RLEGroup сроком на десятки лет – разработка технологии разрушения шивок внеклеточного матрикса для омоложения сердца, сосудов и кожи;
- 2) краткосрочная задача для nestarenieRU сроком на ближайшие 10 лет – выполнять клинические исследования для поиска форм терапии, способных продлить жизнь человека настолько, чтобы он мог дожить до реализации долгосрочной задачи.

Мы постараемся рассказать, как получить больше шансов дожить до XXII века. Верим, что большинству из нас это удастся.

Веремеенко Дмитрий

Будущее начинается сейчас

Современные технологии незаметно внедряются в нашу жизнь, неуклонно и все более стремительно изменяя ее. Если от крыльев Икара до первого аэроплана прошли тысячелетия, то сейчас самые невероятные идеи материализуются очень быстро. Сегодня трудно представить, что компьютер еще 70–80 годах прошлого столетия занимал десятки квадратных метров, ведь сейчас он может быть размером с ладонь, и почти каждый уже носит его в кармане. То, что вчера казалось фантастикой, сегодня реальность. Развитие компьютерных технологий – сетей, программ и автоматизация обработки огромных баз данных – привело к скачкообразному прогрессу во многих областях.

Медицина и биология – не исключение. Появились биоинформатика и фармакогеника. Успешные научные исследования позволили приоткрыть завесу тайны над многими ранее неизлечимыми болезнями и перевернули представления о возможностях их лечения. За последние десятилетия произошел настоящий прорыв в борьбе с онкологическими заболеваниями – появились принципиально новые методы (таргетная и иммунная терапия), пересадка органов позволяет значительно увеличить продолжительность жизни людей, страдающих несовместимыми с жизнью болезнями. Цель, казавшаяся невероятной, достигнута – геном человека практически расшифрован, что значительно расширило возможности медицины: генетическое тестирование начинают использовать для подбора персонализированного лечения, разрабатываются методы геной терапии наследственных заболеваний. Благодаря открытию так называемых молекулярных ножниц, которые находят, разрезают и «ремонтируют» нужный ген, стало возможно геномное редактирование нового типа – идут клинические испытания методов лечения рака легкого, лейкоз, старческой дегенерации сетчатки глаза, сахарного диабета, некоторых наследственных заболеваний. Эта технология также используется при создании новых типов вакцин. И это только начало. Наступила эра геной терапии.

Развитие цифровых технологий ввело в обиход понятия, еще недавно казавшиеся принадлежностью только научной фантастики. В исследовательских лабораториях созданы нанороботы – микроустройства, на которые возлагают большие надежды в изучении анатомии и биологических процессов на клеточно-молекулярном уровне. Они помогут осознать, фиксировать и корректировать биологические процессы внутри организма, проводить диагностику, прицельно доставлять лекарства прямо к нужным клеткам. Уже созданы образцы микророботов, которые передвигаются по кровеносным сосудам под воздействием магнитного поля и доставляют микрочастицы в целевые участки тела, их можно использовать для доставки лекарств непосредственно в очаг болезни. Другие нанороботы под действием радиочастотных волн могут блокировать кровоток опухоли, что в конечном счете приводит к ее гибели. Антибактериальные нанороботы предназначены для захвата и выведения бактерий из кровотока.

Сканеры пищи, анализирующие ее состав на наличие отдельных компонентов, например аллергенов или химикатов, выращивание искусственных органов, роботизированное гибридное сердце и биопринтинг, экспресс-тест на множество заболеваний по одной капле крови, определение уровня глюкозы в крови по составу пота – вот лишь некоторые задачи, над которыми сегодня уже работают ученые.

При этом живая материя существует и развивается по своим законам, часть из которых изучена, но многие предстоит открыть. Нет однозначного ответа на вопрос о влиянии новых технологий на здоровье человека и окружающую среду. Помимо непосредственного влияния на живые системы остро встают этические вопросы – насколько человек имеет право вмешиваться в природу и регулировать гены. Трудно уловить тонкую грань и соблюсти баланс между выгодами от технических достижений и вредом для здоровья человека и природы, тем более что стремительность технического прогресса не позволяет проанализировать его последствия в долгосрочной перспективе. Одно понятно – мир уже не будет таким, как прежде.

Безусловно, до внедрения перечисленных технологий в повседневную практику пока еще далеко. Однако если учесть, что технический прогресс открыл возможность обрабатывать огромные базы данных, перспектива не кажется столь призрачной. Это распространяется и на изучение процессов, связанных со старением организма. Сложность борьбы со старением связана именно с чрезвычайной многофакторностью этого процесса, в результате чего не удастся – и в ближайшем будущем вряд ли удастся – уловить пусковые механизмы старения человека. Пока ученые могут только фиксировать его признаки, выявлять влияющие на него факторы и сопутствующие изменения. Но с учетом темпов развития науки и автоматизации обработки больших объемов информации можно ожидать прорыва и здесь. Уже сегодня человек может использовать знания, накопленные исследователями в области биологии старения. Актуальная задача – сохранить имеющиеся резервы и максимально продлить активный период здоровой жизни доступными средствами. Будущее начинается сейчас, каждый день – очередной шаг к нему, важно выбрать правильный курс.

Нигина Бегмуродова

Глава 1

Доказательства, научный эксперимент и клинические исследования

Нужно ли верить в чудо?

Шел 1990 год. Я возвращался домой из школы и по дороге встретил своего деда. Начал рассказывать ему, что наша Земля круглая, но он мне не верил. Меня переполняли эмоции – как же так? Ведь мне в школе рассказали, что Земля круглая. Мне очень хотелось убедить его в том, что это именно так. Однако дед требовал доказательств. В шкафу у нас хранилась Большая советская энциклопедия, в то время – аналог интернета. Я долго искал и нашел описание нашей планеты. Конечно, сегодня в интернете я нашел бы это куда быстрее. В энциклопедии говорилось, что Земля имеет форму шара. Я показал эту статью деду. И вот тогда он мне поверил. Да, вот так сразу взял и поверил. Конечно, он и раньше знал, какую форму имеет наша планета, но хотел научить меня думать и искать доказательства, подвергая сомнению любые догмы.

Все то, во что мы свято верим, может оказаться мифом. Готовы ли мы задуматься? В 1990 году я научился искать правду. Оказалось, что если все проверять, то многое, что выглядит очевидным, на самом деле не имеет доказательств. Теперь мастера китайского цирка для меня превратились из суперменов в фокусников. Ведь они не «облегчали» свой вес тела, когда стояли на шарах, которые не лопались, а просто использовали сразу несколько шаров, вложенных один внутри другого для прочности. А десантники, разбивавшие бутылку о голову на показательных выступлениях, уже не казались мне такими крутыми. Я не понимал, почему чрезвычайно крепкая бутылка из-под шампанского, брошенная с 30-метровой высоты водопада, остается целой после удара о скалы, а при ударе о голову рассыпается, как нежный хрусталь. Оказалось, что перед представлением бутылку прокалывают на огне, отчего стекло становится хрупким. Я стал и сам проделывать фокусы мастеров китайского цирка. Некоторые из них читатель может посмотреть в моем исполнении на YouTube по ссылке: https://youtu.be/S5kuaV_XJ5s.

Помните отрывок? «Наконец в этой глухой, уединенной деревушке его поиски закончились. В ветхой избышке у огня сидела Правда. Он никогда не видел более старой и уродливой женщины. «Вы – Правда?» Старая, сморщенная карга торжественно кивнула. «Скажите же, что я должен сообщить миру? Какую весть передать?» Старуха плюнула в огонь и ответила: «Скажи им, что я молода и красива!» (Роберт Томпкинс. В поисках Правды). Хотите ли вы знать правду, несмотря на то, что она порой кажется непривлекательной? Хотите ли вы знать, что китайский мастер цигун не потому остается неповрежденным при попытке пореза острым мечом, что его будто бы защищает энергия ци, а потому, что бумагу, как лезвием, он режет одной – острой – стороной меча, а свое тело другой – тупой.

В 2019 году состоялась онлайн-презентация книги австралийского биолога профессора Дэвида Синклера под названием «Продолжительность жизни: почему мы стареем и почему это делать не обязательно» [1]. Многие в научном сообществе скептически относятся к заявлениям, которые он сделал о человеческом долголетии, так как они основаны на доклинических данных, полученных в исследованиях на животных моделях, и пока не имеют доказательств применительно к человеку. Профессор биологии Университета Алабамы Стивен Н. Остэд сказал: «Дэвид – хороший друг, но я действительно думаю, что у него чрезмерные амбиции» [2]. Синклер – одна из самых противоречивых фигур науки, поскольку переоценивает свою работу

и ее потенциал. Некоторые критики съезживаются, когда он говорит о чудесных молекулах и вечной жизни. Другие шепчутся, что его наука, возможно, не совсем здорова. У третьих вызывает недоумение его привычка принимать лекарства, которые, как было доказано, не замедляют старение у тех, кто не является мышью [2].

Однако в умении распиарить тему борьбы со старением, а затем грамотно продать этот хайп Дэвиду почти нет равных. В 2008 году он продал ресвератрол, активатор сиртуинов, фармгиганту GlaxoSmithKline (рис. 1) за 720 миллионов долларов, уверяя, что этот препарат через 100 лет, возможно, будут принимать ежедневно, чтобы предотвратить сердечные заболевания, инсульт и рак [4, 5]. В 2010 году ученые Pfizer опубликовали статью, в которой говорилось, что при работе над сиртуинами Синклер не получил достоверных результатов и опубликовал ложные выводы [2, 6].

Несмотря на фиаско с ресвератролом, Синклер не перестает давать другие грандиозные обещания, не подкрепленные доказательствами в исследованиях на людях. Одно из последних соединений, ставших объектом его интереса, – никотинамида мононуклеотид (NMN), донор NAD⁺ [2]. В журнале Time Синклер заявил, что NAD⁺ ближе всего к фонтану молодости. Никотинамидадениндинуклеотид (NAD) – небелковое химическое соединение, которое в организме участвует в окислительно-восстановительных реакциях, перенося электроны от одного субстрата/вещества к другому. Добавление никотинамида рибозида, другого донора NAD⁺, в рацион мышей, начиная с двухлетнего возраста, увеличило максимальную продолжительность жизни животных на 5 % – до 1015 дней [7], улучшая чувствительность клеток к инсулину. Однако первые рандомизированные контролируемые исследования действия доноров NAD⁺ на людей окончились провалом. Вопреки ожиданиям прием никотинамида рибозида не изменял у людей чувствительность клеток к инсулину [8, 9], хотя достоверно повышал уровень NAD⁺ [10, 11]. Он не оказывал влияния на митохондрии (энергетические станции клеток организма) скелетных мышц, количество и функции которых снижаются в процессе старения и при нарушении чувствительности к инсулину [12]. Опыты европейских ученых, вопреки результатам ранних исследований на животных, наоборот, показали, что прием никотинамида рибозида ухудшает физическую работоспособность крыс на 35 % по сравнению с контрольной группой. В частности, авторы этих исследований также показали, что никотиновая кислота, еще один донор NAD⁺, нарушает способность к длительным физическим нагрузкам. По некоторым данным, никотинамида рибозид вызывает меньше побочных эффектов, чем никотиновая кислота, при этом применение обоих предшественников NAD⁺ почти одинаково повышает уровень NAD⁺ в большинстве типов клеток и тканей [13].



Рис. 1. Здание фармгиганта GlaxoSmithKline, Лондон, 2 февраля 2012 [3]

Несмотря на множество необоснованных заявлений, Дэвид Синклер пользуется авторитетом у многих. Люди читают его книги, верят словам, не требуя доказательств. Да и зачем они нужны, когда правда может оказаться так же непривлекательна, как старая, сморщенная карга из книги Роберта Томпкинса. И вот уже почти у каждого начинающего долгожителя в шкафу заводится классика великого заблуждения биохакера: банка ресвератрола и банка NMN.

В интернет-издании academy.sk.ru 4 апреля 2013 года была опубликована статья, в которой один из российских ученых высказал мнение, что уже через 5-10 лет лекарство от старости станет привычным медицинским препаратом [14].

В ноябре 2016 года Петр Белый, директор фармацевтической компании NCPHarm, рассказал РИА Новости о том, как его корпорация создает препараты, которые могли бы замедлить или даже остановить процессы старения, и о том, что такой препарат будет готов в ближайшее время, а через два-три года на него будет получено регистрационное удостоверение [15].

Вот лишь некоторые публикации последнего времени.

«Лекарство от старости может появиться в аптеках уже через два-три года» – об этом в 2018 году в интервью RT заявил директор НИИ Митоинженерии МГУ Максим Скулачев [16].

«Ученые создали таблетку от старости. Появился повод отменить пенсии», – гласит заголовок статьи, опубликованной в интернет-издании life.ru 27 октября 2019 года [17].

В интернет-издании «Комсомольская правда» 8 февраля 2018 года опубликована статья под заголовком: «Академик РАН, разработавший лекарство от старости: через пару лет его можно будет купить в аптеке» [18].

На сайте ntv.ru 8 сентября 2018 года публикуется статья, в которой авторы пишут: «Суперзвезда мира науки биохимик и генетик Дэвид Синклер обещает не просто здоровую жизнь – профессор гарантирует жизнь до 150 лет» [19].

В интернет-издании «Комсомольская правда» 31 января 2020 года выходит статья под названием «Топ-5 открытий в борьбе со старением: не лишайте себя углеводов, расслабьтесь и ждите скорого появления лекарства от старости» [20].

Если ежегодно несколько раз в год различные авторитеты будут обещать вам, что очень скоро появится таблетка от старости, каково будет ваше доверие к подобной информации лет через 10? Станете ли вы всерьез воспринимать ученых-биогеронтологов? Джордж Акерлоф, американский экономист, лауреат Нобелевской премии по экономике 2001 года, основоположник информационной экономической теории, в 1970 году опубликовал научную работу «15 – Рынок «лимонов»: неопределенность качества и рыночный механизм» [21]. По его теории, если покупатели не владеют информацией о качестве товара в той же мере, что и продавцы, то плохие товары вытесняют хорошие вплоть до полного исчезновения рынка. Что это значит для рынка лекарственных препаратов и средств для увеличения продолжительности жизни? Если покупатели будут постоянно покупать лекарства и пищевые добавки, которые не отвечают их ожиданиям и заявленным свойствам, то рано или поздно наступит разочарование, и таблетка от старости потеряет спрос. Покупатели потеряют интерес к пустым обещаниям производителей, инвесторы перестанут вкладывать средства в «нестарение», а биогеронтологи будут ассоциироваться с мошенниками. Должны ли продаваться пищевые добавки и лекарства, эффективность которых не показана в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях?

Итак, нужно ли верить в чудесную таблетку? Или стоит доверять только доказательствам?

Эффект иллюзии правды

Я сидел за столиком уличного кафе одного из маленьких городков Эстонии. Крапал дождь. По улицам изредка мчались автомобили. Было раннее летнее утро, в воздухе витал аромат традиционного утреннего кофе. Напротив сидел мой знакомый. Мы рассуждали о будущем. Я всегда хотел иметь летающий автомобиль. Достаточно выйти из дома, сесть – и ты летишь в другую страну. Так можно не просто путешествовать по всему миру, но и наслаждаться красивыми видами нашей планеты с высоты птичьего полета. Мой знакомый улыбался, он считал меня фантазером. «Быстрее мы состаримся и умрем, чем наступит эра летающих автомобилей!» – он был очень убежден в этом. Я попытался поколебать его уверенность.

Биология знает много примеров, когда животное живет очень долго. В октябре 2007 года исследователи из Бангорского университета в Уэльсе определили, что возраст моллюска, выловленного у исландского побережья, составлял 405–410 лет [22]. Позднее было подтверждено, что максимальная продолжительность жизни этого вида превышает 500 лет. Рекордсменом по продолжительности жизни был признан экземпляр, названный Мин, возраст которого определили в 507 лет [23, 24]. Но это еще что, существуют и вовсе нестареющие животные, например планарии [25]. Это плоские черви, которые живут в реках, соленых и пресноводных водоемах. Некоторые виды живут на суше под бревнами, на растениях, во влажных местах. Планарии размножаются не только половым путем, но и делением [26]. Бесполое размножение очень распространено у некоторых видов планарий, и некоторые популяции культивировались из поколения в поколение без развития половых структур [27]. Таким образом, оставаться молодыми на протяжении по крайней мере нескольких поколений – главное условие существования таких видов. В итоге планарии умирают не от старости, а от других причин. Они настолько живучи, что если животное разделить вдоль или поперек, то оно регенерирует в две самостоятельные особи. Планарию можно нарезать на части, и из каждой разовьется полноценный организм. Клетки на месте раны делятся, образуя бластемы (скопление неспециализированных клеток на раневой поверхности), которые превращаются в новые ткани и таким образом воссоздают недостающие части тела. Благодаря этой особенности планарии называют «бессмертными под лезвием ножа» [28, 29].

Глаза моего собеседника были полны скептицизма. Ведь до этого дня, обучаясь в школе, институте, он читал в книгах только о том, что все живое умирает от старости. Он отказывался верить всему, что я рассказывал, – этого не может быть. Я его хорошо понимаю, так устроены люди – нам сложно ломать свои стереотипы, даже если они неверны.

Когда мы много раз слышим пусть даже недостоверную информацию, у нас рождается иллюзия правды. С какого-то момента мы начинаем привыкать к такой информации и рассматривать ее как правду [30]. Эффект иллюзии правды часто используется в политике, рекламе и средствах массовой информации [31]. Впервые эффект иллюзии правды был изучен в 1977 году в университете Вилланова и Темпльском университете, когда студентам один раз в неделю предъявляли различные правдоподобные утверждения, часть из них каждый раз повторяя. Эту часть студенты оценили как наиболее правдивые утверждения [32]. Эксперимент позже повторили с тем же результатом Хол Аркес, Кэтрин Хакетт и Ларри Боем в 1989 году [33], а также Джейсон Д. Озубко и Джонатан Фугельсанг в 2011 году [34]. Изначально считалось, что эффект иллюзии правды возникает, лишь когда люди не уверены в правдивости определенного утверждения [35]. Предполагали, что этот феномен нельзя будет использовать для массового распространения ложной информации, например для создания фейковых новостей [36]. Это предположение было опровергнуто результатами исследования, проведенного в 2015 году [37]. Оно показало, что даже если человек уверен в истинности определенного утверждения,

его можно убедить в обратном с помощью многократного повторения. На эффекте иллюзии правды был основан прием большой лжи, использовавшийся Адольфом Гитлером [38].

По некоторым данным, эмоциональная реклама намного эффективнее рациональной, важно, чтобы идея многократно повторялась, тогда даже глупость будет восприниматься как истина [39]. Аналогичным образом, например, прием пищевой добавки омега-3 создает иллюзию заботы о здоровье. Как часто мы слышим о пользе омега-3? Несмотря на то что Кокрейновский обзор 2018 года показал отсутствие доказательств пользы омега-3 для снижения риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, и несмотря на то, что нет ни одного независимого экспериментального исследования, показавшего пользу омега-3 для первичной профилактики возрастных заболеваний [40], наш разум отказывается принимать такую информацию до тех пор, пока мы не услышим опровержение пользы омега-3 многократно.

Почему важно это знать? Человек склонен преувеличивать эффект лечения, когда знает ожидаемый результат [41], и может подсознательно себя обманывать. Так рождается уверенность в пользе лекарства, которое на самом деле неэффективно, и много других иллюзий, которые мешают человеку увидеть истину.

Каша из топора

У всех нас есть иллюзия знания. Приведу пример. Терапия витамином D в высоких дозах (100 000 МЕ 1 раз в 3 месяца) не снижала риск пневмонии у грудных детей [42] и не ускорила выздоровление при инфекциях нижних дыхательных путей [43]. Лечение витамином D₃ 1000 МЕ/сут в рандомизированном контролируемом исследовании с участием 2259 человек (45–75 лет) не снизило частоту или продолжительность инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей у взрослых с исходным уровнем 25-гидроксивитамина D >12 нг/мл в сыворотке крови [44]. У многих, кто принимал витамин D для профилактики простудных заболеваний, не вызывает сомнения, что витамин D эффективен. «Что тут рассуждать? Ведь и так все понятно. Как стал пить витамин D, болеть ОРВИ стал реже». Нашему мозгу свойственны иллюзии понятности. Нам всегда все понятно и всегда достаточно той информации, которую мы получили, чтобы у нас сложилось свое мнение. И это чудовищная проблема.



Рис. 2. Иллюстрация к сказке «Каша из топора». Автор изображения Екатерина Косякова

Помните русскую народную сказку «Каша из топора» об остроумном солдате (рис. 2)? Жадная старуха не хотела кормить солдата, говоря, что ей самой нечего есть. Однако он ее перехитрил, предложив сварить кашу из топора. Но, чтобы топор не был слишком пресным, добавил немного масла, соли и горсть крупы. Каша получилась вкусной. Эта сказка воспомина-

ется, когда речь заходит о современных методах лечения. На жалобу пациента о частых простудах врач предлагает хорошо выспаться. Такое простое решение зачастую может вызывать сомнение в компетенции врача, нередко пациент сам просит какое-то лекарство. Врач предлагает купить в аптеке витамин D для укрепления иммунитета. Но добавляет, что витамин D не будет работать на все 100 %, если пациент не будет выспаться. И вот довольный пациент уже бежит в аптеку. Теперь он реже простужается и всем рассказывает про свой опыт. Эксперименты показали, что у людей, которые имели худшее качество сна и меньше спали, риск заболеть был в несколько раз выше [45]. Помог пациенту витамин D или хороший сон? Стал ли витамин D аналогом топора, из которого солдат варил кашу?

Волнообразное течение хронических заболеваний

Древнегреческий историк Геродот писал, что философ и математик Фалес Милетский (рис. 3) предсказал солнечное затмение, которое произошло во время битвы между мидянами и лидийцами. В результате затмения обе стороны сложили оружие и объявили мир [46]. Скорее всего, Геродот дал описание затмения, которое произошло 28 мая 585 года до нашей эры, вероятно, недалеко от реки Галис в Малой Азии [47]. Как именно Фалес предсказал затмение, остается неясным. Некоторые ученые утверждают, что затмение вообще никогда не предсказывалось, и сомневаются в правдивости этой истории [48]. Однако это одно из самых первых упоминаний, когда затмение заставило людей поверить в то, что это не совпадение, а следствие их действий. В данном случае – следствие войны.

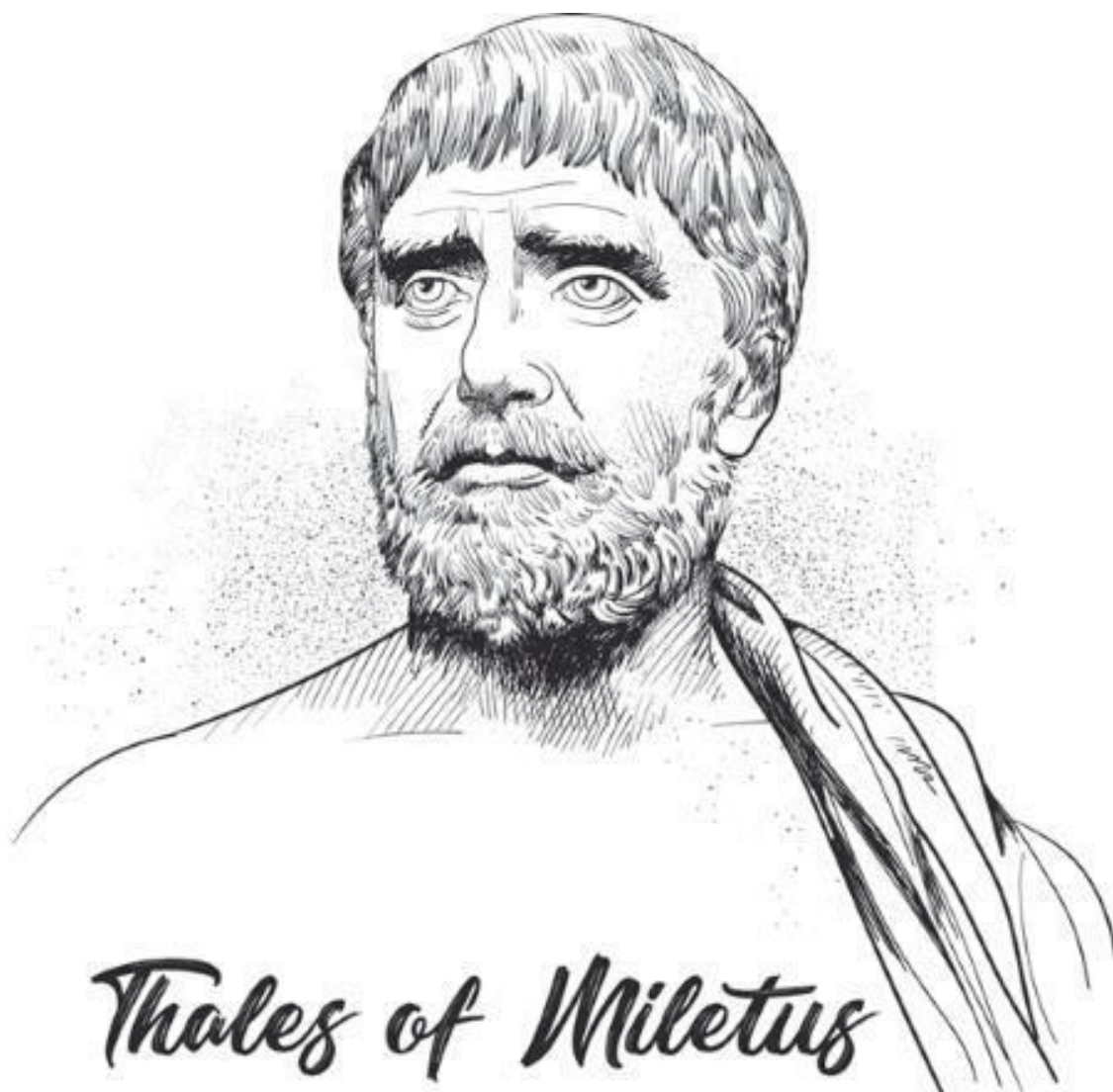


Рис. 3. Фалес Милетский

Сегодня XXI век. И ничего не изменилось. Когда день сменяет ночь – это привычное явление. Но солнечное затмение – непривычное явление, которому древние люди пытались найти объяснение. Современный человек если чего-то не понимает, то трактует все так же суеверно. Только роль бога может играть, например, терапия экстремально высокими дозами витамина D.

Псориаз – хроническое неинфекционное заболевание, поражающее в основном кожу. В настоящее время предполагают, что оно имеет аутоиммунную природу. Для псориаза характерно волнообразное течение с периодами стихания и обострения. Далеко не все люди это понимают и думают, что периоды стихания болезни происходят из-за того, что они лечат псориаз лекарствами и травами. Это свойство нашего восприятия осознанно или неосознанно используют, возможно, недобросовестные медицинские работники, а также недобросовестные исследователи, которые делают выводы об эффективности лечения псориаза экстремально большими дозами витамина D лишь на основании того, что обострение уменьшилось после приема витамина D в высоких дозах [49]. Хотя на самом деле время лечения совпало с естественным спадом обострения болезни. Чтобы доказать, что обострение псориаза стихло из-за высоких доз витамина D, а не потому, что заболевание в ходе естественного течения пошло на спад до следующей волны, нужно в исследованиях использовать три экспериментальные группы: одну группу лечить высокими дозами витамина D (более 1000 МЕ/сут), вторую – средними дозами витамина D (400-1000 МЕ/сут), а третью – плацебо (пустышкой). Но все исследуемые пациенты должны думать, что их лечат одинаково. Если обострение псориаза стихнет только в группе с высокими дозами витамина D, а в других группах симптомы сохранятся, то можно говорить об эффективности этого метода. Однако таких доказательств нет. Исследователи Университета Цинциннати в 2019 году провели систематический обзор и не нашли доказательств эффективности витамина D3 в высоких дозах для лечения псориаза [50].

Доказательства эффективности лечения

Иллюзию эффективности лечения может создать и сам врач. Иногда недобросовестный врач может сказать интересующемуся доказательствами человеку, что их придумали фармакологические компании, чтобы продвигать свои лекарства на рынок и защищаться от конкурентов. Попытается убедить, что он и без доказательств знает, что эффективно, а что нет. Ведь не зря же он учился семь лет. Однако кругозор врача может быть ограничен рамками полученного образования. И его знаний может оказаться недостаточно, чтобы объяснить действие новых, еще не проверенных в экспериментах методов лечения. История знает такие примеры.

15 июня 1744 года к берегу Англии подходил линейный корабль Королевского флота Его Величества. Это было единственное уцелевшее судно эскадры из восьми кораблей, отправившихся ранее под предводительством Джорджа Ансона в кругосветный поход. Из 1955 моряков в Англию вернулись лишь около 500. И причиной этому были не боевые действия или шторм, а цинга – болезнь, которая многие сотни лет убивала тех, кто отправлялся в долгое путешествие по морю.

Считается, что всего за XVII–XVIII века цинга забрала жизни около двух миллионов мореплавателей. По мнению историка Стивена Боуна, цинга была причиной большего числа смертей на море, чем штормы, кораблекрушения, сражения и все другие болезни, вместе взятые [51]. Не зная о существовании витаминов, люди не могли определить причины недуга вплоть до конца XIX – начала XX века. Врачи того времени пытались объяснить цингу защелачиванием непереваренной пищи и лечить различными кислотами. Другие думали, что это «засор» и лечили слабительными. Это сегодня мы знаем, что цинга возникает в результате дефицита витамина С [52], которым богаты цитрусовые [53].

Лекарство от цинги могло бы появиться раньше, чем был открыт витамин С, если бы врачи того времени приняли во внимание результаты эксперимента шотландского военноморского хирурга Джеймса Линда. В 1747 году во время своего пребывания на борту HMS Salisbury Линд провел одно из первых известных исследований. Шесть групп больных цингой получали разные лекарства. У группы больных, получавших лимоны и апельсины, уже через несколько дней уменьшились симптомы цинги (рис. 4) [55–57].



Рис. 4. Джеймс Линд

Линд опубликовал результаты своего исследования, однако, несмотря на это, адмиралтейство не добавило свежие цитрусы в диету моряков, и еще многие годы врачи применяли для лечения бесполезные препараты. В те времена в качестве доказательств эффективности лекарств принимали рассказы о чудесном лечении, которые распространяли те, кому становилось лучше. Пусть и не от лечения, а от того, что моряки где-то на берегу находили фрукты. А вот те, кто умирал от неверного лечения, уже ничего не могли рассказать. Результаты эксперимента Линда противоречили господствовавшим в то время теориям и не вписывались в методы лечения, которые отстаивали куда более влиятельные врачи. Например, личный врач короля, а впоследствии президент Королевского общества Джон Прингл считал, что для лечения цинги нужно использовать ячменное сусло. Ячменный солод стал основным средством от цинги, тоннами закупаемым Британским адмиралтейством [58]. Разве мог президент Королевского общества Джон Прингл признать, что ошибается? В доказательной же медицине мнение эксперта учитывается в меньшей степени, чем доказательства, полученные в исследованиях, так как не лишено предубеждения [59].

Готовы ли вы принять тот факт, что доказательства в экспериментах могут противоречить мнению врача и оно может быть ошибочным? В марте 2020 года я посетил поликлинику, чтобы показать моего новорожденного сына неврологу. Врач назначил моему сыну лечение гомеопатическими препаратами, на что я попросил поделиться со мной информацией, в каких экспериментах была доказана эффективность такого лечения. Кроме слов уверения, что такие доказательства есть, я не получил никаких подтверждений. Да и не мог получить, поскольку до сих пор не существует экспериментов, доказывающих эффективность лечения гомеопатиче-

скими препаратами [60]. Исследователю, который сумеет научно доказать их эффективность, фонд Джеймса Рэнди вручит премию в один миллион долларов. Комиссия по борьбе с лженаукой при президиуме Российской академии наук подготовила меморандум, в котором Минздраву рекомендуется изъять все гомеопатические лекарства из государственных клиник, а антимонопольной службе – защитить граждан от недостоверной рекламы таких препаратов [61].

Рандомизация

COVID-19 – потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 [62]. В целях поиска методов лечения ВОЗ запустила международное исследование Solidarity, в котором будут изучать эффективность применения различных видов лечения по сравнению с обычным поддерживающим лечением [63]. Однако многие медицинские работники не хотят ждать и делают выводы об эффективности тех или иных лекарств самостоятельно, опираясь на свои наблюдения. Очень часто наблюдения строятся на логике, которую можно описать примерно так.

В больнице под кодовым названием «А» больных COVID-19 лечили препаратом «а», а в больнице «В» лечили препаратом «в». В больнице «А» летальность пациентов с этим заболеванием была ниже, чем в больнице «В». Вывод: видимо, препарат «а» эффективен для снижения риска тяжелых осложнений и смерти от COVID-19. Можно ли делать такой вывод из такого наблюдения? Стали бы вы лечиться лекарством «а»?

Рассмотрим немного статистики. Наибольший риск умереть от COVID-19 имеют пожилые люди в возрасте старше 65 лет (летальность 5-14 %) [64, 65], а также пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (летальность 10,5 %), сахарным диабетом (летальность 7,3 %), заболеваниями системы дыхания (летальность 6,3 %), гипертонической болезнью (летальность 6 %), онкологическими заболеваниями (летальность 5,6 %), ожирением, а также применяющие препараты, подавляющие иммунитет [66]. У остальных взрослых людей в отличие от пожилых пациентов с перечисленными заболеваниями риск умереть от COVID-19 низкий.

А теперь давайте представим, что в больнице «А» среди заболевших COVID-19 было намного меньше людей с сахарным диабетом, чем в больнице «В». Тогда даже если бы в обеих больницах лечили одним и тем же лекарством, все равно в больнице «А» было бы меньше смертей при прочих равных условиях. Можно ли в таком случае вообще сравнивать эффективность лекарств «а» и «в», если вероятность плохого прогноза у пациентов в разных больницах изначально не одинакова? Конечно нельзя. Может даже оказаться, что, наоборот, в больнице «В» лекарство было эффективным, хоть пациентов умерло и больше.

Чтобы можно было сравнить эффективность лекарств «а» и «в», нужно добиться того, чтобы в больницах «А» и «В» у пациентов изначально были одинаковые шансы выжить. Для этого в обеих больницах должно быть одинаковое количество больных с перечисленными выше заболеваниями и должен быть одинаковый средний возраст пациентов. Но так на практике не бывает. Поэтому такие сравнения между больницами не смогут решить вопрос об эффективности лекарств.

И что же делать? Чтобы создать две изначально одинаковые группы, проводят рандомизацию (случайное распределение) участников. Рандомизация позволяет сбалансировать две группы. Сравнение эффективности действия лекарств «а» и «в» в рандомизированных группах даст достоверные результаты.

Когда мы говорим о сравнительных исследованиях эффективности методов, направленных на продление жизни, то тут действуют такие же правила – чем старше средний возраст группы людей, тем выше риск смертности. Закон смертности Гомпертца – Мейкхама [67] описывает возрастную динамику смертности людей в возрастном окне от 30 до 80 лет (рис. 5). Уровень смертности растет в геометрической прогрессии с возрастом после 30 лет. Так, даже в возрасте 51 года выше риск умереть, чем в возрасте 50 лет. Было бы наивно ожидать, что одинаковые группы людей, которые отличаются лишь средним возрастом участников, будут иметь одинаковые риски смертности. Если группу людей среднего возраста лечить лекарством, которое, как ожидается, продлит жизнь, но фактически неэффективно, а группу пожилых людей

ничем не лечить, то при прочих равных условиях смертность будет выше в группе пожилых. Означает ли это, что лекарство действительно продлило жизнь группе людей среднего возраста? Конечно нет! Чтобы проверить эффективность такого лекарства для продления жизни, группы людей должны быть сбалансированы по возрасту.

Возраст – не единственный фактор, который нужно учитывать при рандомизации участников для формирования групп исследования. Чтобы получить достоверные результаты, необходимо брать в расчет многие другие факторы, например индекс массы тела, курение, занятия физическими упражнениями и др.

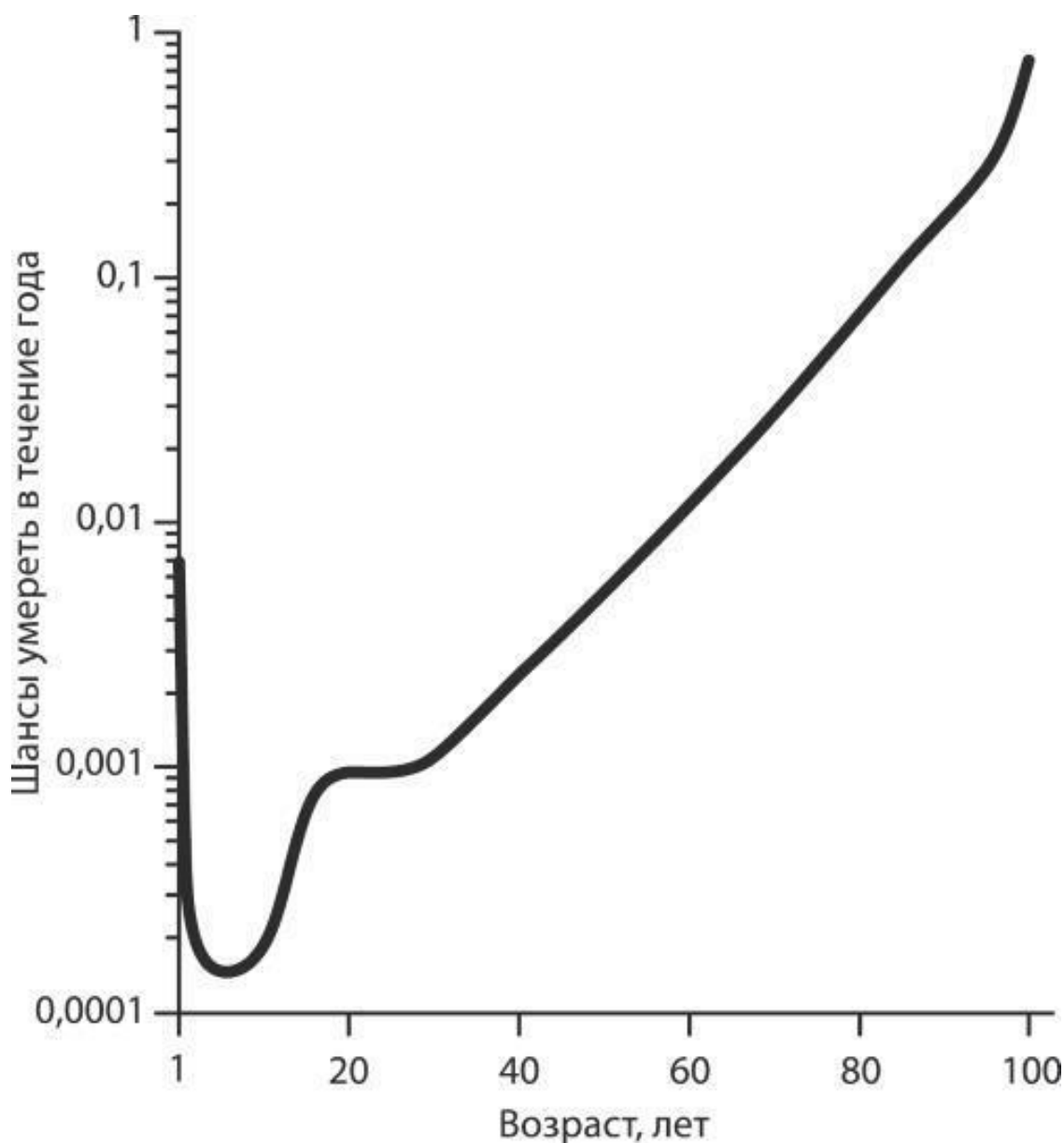


Рис. 5. Кривая Гомпертца. Вероятность смерти человека в каждом возрасте для США в 2003 году

Ослепление для беспристрастной оценки

В 1704 году в возрасте 60 лет известный скрипичный мастер Антонио Страдивари сконструировал совершенную, по мнению многих ценителей, модель скрипки. В зависимости от состояния инструменты, созданные Страдивари с 1700 по 1725 год, могут стоить миллионы долларов. Слава о непревзойденности его скрипок была столь велика, что сложно было непредвзято сравнить звучание скрипки Страдивари со звучанием другой скрипки, видя на каком инструменте играет скрипач. В 1817 году комитет ученых и музыкантов провел эксперимент. Эксперты слушали звучание скрипок из соседней комнаты, чтобы оценка была непредвзятой. Это так называемое ослепление оценщиков [69]. Множество экспериментов, проведенных слепым методом в разные годы, показали и показывают, что скрипки Страдивари не превосходят звучанием сопоставимые высококачественные скрипки, созданные другими мастерами [70], а иногда даже уступают им.

Метод ослепления, аналогичный ослеплению слушателей игры на скрипке Страдивари (рис. 6), стали использовать в медицинских исследованиях в середине XX века, чтобы устранить фактор предвзятости, так как человек склонен преувеличивать эффект лечения, когда знает ожидаемый результат [41].



Рис. 6. Леди Блант – скрипка Страдивари, изготовленная в 1721 году. Названа в честь одной из первых известных ее владелиц, леди Энн Блант. Скрипки Леди Блант и Мессия (1716 год) работы Страдивари хорошо сохранились, поскольку мало использовались и находились в основном в руках коллекционеров [68]

31 октября 1943 года газета «Санди Экспресс» сообщила об открытии нового лекарства от простуды на основе плесени, результаты тестирования которого должны быть опубликованы

в ближайшее время. Впоследствии средство получило название «патулин». В это время шла Вторая мировая война. Такое лекарство представляло большую ценность для армии, так как насморк, температура и кашель мешали солдатам хорошо сражаться.

Патулин был первоначально направлен директору лабораторий Имперского фонда исследований рака Гаю профессором биохимии Лондонского университета Гарольдом Рейстриком для тестирования в качестве средства лечения рака. В то время у Гая была сильная простуда, и он решил промыть носовые ходы раствором препарата. Его заложенный нос очистился в течение часа. В тот день он дважды повторил спринцевание, на следующее утро простуда прошла, и он вернулся к работе. Воодушевленный своим личным опытом, Гай признал необходимость проведения контролируемого исследования для оценки возможной пользы патулина. Первое формальное контролируемое исследование координировал командующий Королевским флотом хирург У. А. Хопкинс [71]. Результаты поразили: 55 из 95 пациентов, получавших патулин, выздоровели, в то время как из 85 получавших плацебо (контрольная группа) выздоровели только восемь. К концу этого флотского исследования запас патулина был также предоставлен для испытаний в армии. Испытания проходили с марта по октябрь 1943 года. Армейское исследование показало, что простудные заболевания среди пациентов, получавших патулин, продолжались несколько дольше, чем среди пациентов контрольной группы, хотя разница могла быть случайной [72].

В ноябре 1943 года стартовало масштабное исследование патулина. Изначально участников исследования планировали, как обычно, разделить на две группы: группу, получающую лечение патулином, и группу, получающую плацебо (пустышку). Но в этот раз решили запутать всех участников исследования и создали четыре группы: две группы патулина и две группы плацебо. Это нужно было для того, чтобы ни врач, ни медсестра, ни пациент не знали, какое конкретно вещество в какой группе используется, были бы полностью беспристрастны в оценке симптомов и не могли неосознанно повлиять на результаты исследования. Такой прием, называемый ослеплением, помогает избежать ложных выводов. В исследовании приняли участие в общей сложности 1348 пациентов: 668 получали патулин и 680 – плацебо.

Исследование вызвало большой оптимизм, и все готовились к крупномасштабному производству патулина уже в мае 1944 года. А 29 июня, когда анализ был завершен, результаты исследования были опубликованы в журнале «Ланцет». В статье отмечалось, что проблемы предыдущих исследований преодолены и настоящее исследование проведено при ослеплении всех участников эксперимента: пациентов, медицинского персонала и организаторов рандомизации. Завершалась статья неутешительно: «Не было найдено никаких доказательств того, что патулин эффективен при лечении простуды» [73]. Во время Второй мировой войны борьба с простудой объединила исследователей, финансистов, производителей, пациентов и правительство, чтобы протестировать лечение, которое на первый взгляд выглядело очень многообещающим и позволило бы сэкономить ресурсы, нужные для фронта. Исследование длилось почти два года. Ослепление всех участников эксперимента помогло провести беспристрастную оценку и получить достоверные результаты.

Вспышка COVID-19. С марта по июль 2020 года для лечения COVID-19 были протестированы многочисленные лекарственные препараты, которые ранее применялись для лечения других заболеваний. Цель состояла в том, чтобы определить, какие из них эффективны и безопасны в лечении людей, заболевших COVID-19. В итоге по состоянию на июль 2020 года ни для одного препарата не было получено доказательств эффективности в снижении летальности от COVID-19 или безопасности применения.

Одна, но не единственная из возможных причин отсутствия доказательств заключалась в том, что в первых исследованиях применения лекарств для лечения COVID-19 не практиковали ослепление участников эксперимента, как в истории с патулином, которую мы рассмотрели выше. Возможно, ошибочно считали, что польза будет более вероятной, чем вред. Обычно

принято считать, что если человек умер, то от болезни, но если выжил – то благодаря лекарству. Неослепленный медицинский персонал, зная, что группе пациентов назначают средство, которое тестируется на эффективность при COVID-19, может осознанно или неосознанно влиять на исход заболевания. Например, лучше ухаживать за пациентами, более внимательно к ним относиться. В результате потенциальный вред проверяемого лекарства может скрадываться и не выявляться.

В качестве примеров можно привести хлорохин/гидроксихлорохин, азитромицин и лопинавир + ритонавир, которые оказывают различные побочные эффекты, включая изменение проводимости сердца, клеточного состава крови, воспалительные заболевания печени и поджелудочной железы и опасные для жизни аллергические реакции [74]. Если учесть, что большинство пациентов, умерших от COVID-19, были пожилыми и имели сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, в том числе сердечные аритмии, то хлорохин/гидроксихлорохин, азитромицин и лопинавир + ритонавир потенциально могли увеличить риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний из-за нарушения сердечного ритма [75].

Этично ли давать больным COVID-19 имитацию лекарства (плацебо) и ослеплять всех участников эксперимента? Если заболевание не является на 100 % смертельным и неизвестно, поможет ли экспериментальный препарат пациенту и не навредит ли ему, то этично. Без ослепления невозможно точно определить потенциальный вред любого экспериментального препарата. Группа плацебо (имитация лекарства) всегда будет безопаснее в отношении побочных эффектов, чем экспериментальная группа, потому что пациенты в группе плацебо будут получать установленный стандарт лечения.

Даже в экспериментах на животных, проводившихся без ослепления исследователей, риск получить ложноположительные результаты в три раза больше, чем в исследованиях с ослеплением [76]. Возможно, вы возразите, что честный исследователь может трезво оценить результат. Но нет. Исследователи и Family Health International опубликовали в 2002 году результаты исследования, где показали, что подсознательное влияние предубеждений присутствует даже тогда, когда участники исследования считают, что они не находятся под их влиянием [77].

Рандомизированное контролируемое исследование

Исследование Димитриоса Пападимитриу из Афинского университета (Греция) в 2017 году показало, что низкий уровень витамина D (25-(ОН)) в крови связан с более высоким риском смертности, ожирением, более высоким артериальным давлением, сахарным диабетом 1-го и 2-го типов [78, 79]. Он предложил стремиться к поддержанию уровня витамина D (25-(ОН)) в крови в диапазоне 40–56 нг/мл [79]. Но это предложение ошибочно, так как связь низкого уровня (менее 40 нг/мл) витамина D (25-(ОН)) в крови с рисками не означает, что эти риски возникают именно из-за того, что витамин D (25-(ОН)) снижается в крови ниже 40 нг/мл. Дальнейшие рандомизированные двойные плацебо-контролируемые исследования подтвердили, что эта связь не является причиной повышения риска смертности [80, 81]. Есть только доказательства целесообразности повышения уровня витамина D (25-(ОН)) в крови, если он ниже 20 нг/мл.

Но давайте пофантазируем. Если бы любая связь автоматически была причиной, то мир бы сильно изменился. На месте родственников людей, погибших, запутавшись в своих простынях, я бы подал в суд на компании, производящие или импортирующие сыр в США. Потому, что потребление сыра на душу населения США имеет сильную положительную связь с количеством людей, которые умерли, запутавшись в своих простынях [82]. Этот показатель также имеет сильную положительную связь с уровнем общего дохода от лыжных курортов США. Следуя этой логике, стоило бы закрыть все лыжные курорты в США либо оставить только бесплатные. Сильная положительная связь [83]. В штате Мэн стоило бы поднять вопрос о запрете продажи маргарина в стране. Уровень разводов в этом штате положительно связан с потреблением маргарина на душу населения США. Сильная положительная связь [84]. Стоило бы запретить бракосочетания в штате Кентукки. Количество людей, утонувших после падения с рыбацкой лодки, имеет сильную положительную связь с уровнем браков в Кентукки. Сильная положительная связь [85]. А у президента США есть веские основания запретить импорт норвежской нефти. Импорт сырой нефти из Норвегии в США имеет сильную положительную связь с количеством водителей, погибших при столкновении с железнодорожным составом. Сильная положительная связь [86].

Выглядит абсурдным? Вот так же абсурдно и стремление повышать уровень витамина D (25-(ОН)) в крови выше 40 нг/мл. Солнечный свет может снижать уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, снижать уровень артериального давления и улучшать чувствительность к инсулину независимо от витамина D, как показали в 2016 году британские ученые из Эдинбургского университета [87]. Воздействие ультрафиолетовых солнечных лучей вызывает высвобождение оксида азота из кожи, который затем попадает в кровь и вызывает снижение артериального давления, а также независимо от инсулина способствует лучшему проникновению глюкозы в клетку, что и снижает риск ожирения и сахарного диабета.

Итак, целесообразность повышения уровня витамина D (25-(ОН)) в крови выше 20 нг/мл не подтвердилась в экспериментах [80, 81], а точнее в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых экспериментах, которые являются «золотым стандартом» проверки эффективности любого лекарства в доказательной медицине.



Рис. 7. Гордон Гайатт [88]. Цитируется по https://commons.wikimedia.org/wiki/File:GG_2018.2.jpg

Термин «доказательная медицина» ввел в 1990 году Гордон Гайатт (рис. 7) из Университета Макмастера [89]. Доказательная медицина родилась с целью обеспечить достоверную эффективность и безопасность любых медицинских решений. Благодаря ревизии с использованием методов доказательной медицины стало понятно, что эффективность каждого второго вмешательства не доказана [90]. Сегодня в медицинских школах Канады, США, Великобритании, Австралии и других стран созданы курсы по обучению доказательной медицине [91,92].

Если рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование организовано без нарушений, оно позволяет избежать всех тех заблуждений, которые мы рассмотрели выше. В основе его лежат рандомизация и ослепление для беспристрастной оценки.

Времена, когда нам давали «волшебную» микстуру, закончились. Каждый, вооружившись методами доказательной медицины, может проверить наличие доказательств эффективности и безопасности лекарства. Если кто-то говорит о препарате, что это чудо-средство, мы можем попросить предоставить ссылки на исследования. Если нам их предоставляют, мы можем проверить дизайн (план проведения) исследования. Самые надежные результаты дают

рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования. Подавляющее большинство исследований таковыми не являются. Большинство ставят целью выдвижение гипотезы, которая затем проверяется в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. И даже когда нам предоставили ссылку на рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, нужно внимательно изучить его, чтобы исключить нарушения.

Как это работает? Рассмотрим пример. Объемы продаж российского противовирусного препарата иммуномодулятора, созданного на основе биополимеров хлопка, оцениваются более чем в 2,5 миллиарда рублей [93]. Его неоднократно включали в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов», в частности в 2010–2015 годах [94]. По сообщениям СМИ, вхождение в этот перечень, с одной стороны, ограничивает максимальную стоимость препарата [95], но с другой – упрощает процедуру закупок и позволяет увеличить объем продаж. По данным представителей Форумного комитета РАМН и ОСДМ (Общество специалистов доказательной медицины), эффективность препарата не доказана [96–98]. По состоянию на январь 2019 года рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования препарата не проводились, вместо этого имеются лишь материалы коллоквиума в журнале «Лечащий врач» [99, 100]. Коллоквиум – это научное собрание, цель которого – слушание и обсуждение доклада, претендующего на статус самостоятельного исследования. По европейским и американским медицинским стандартам и законодательству, а также по стандартам доказательной медицины данный препарат не может быть использован в медицинской практике. По состоянию на 2019 год препарат не упоминается в международной анатомо-терапевтической классификации [101]. Однако агрессивная маркетинговая политика включает рассылку материалов, подписанных руководством предприятия-производителя, в которых содержатся угрозы преследовать в суде любого, кто публично выскажет сомнение в эффективности препарата [102].

Проблема фальсификации исследований

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) – это крупнейшее в мире агентство по контролю за продуктами питания и лекарствами. Благодаря ему существует множество инструментов контроля качества исследований. В результате такого контроля из всех заявленных препаратов только 13–32 % регистрируются в качестве нового лекарственного средства, пройдя все этапы от I фазы исследования до регистрации [103].

К сожалению, в странах Азии инструменты для контроля качества исследований либо отсутствуют, либо их применение оставляет желать лучшего. Так, в Китае почти все будущие лекарства проходят все этапы от I фазы исследования до регистрации нового препарата. Исследование превращается в дорогую формальность.



Рис. 8. Эмблема Управления по контролю за продуктами питания и лекарствами Китая (CFDA)

По данным «Свободного радио Азии» (Free radio Asia), в результате расследования, инициированного Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами Китая (рис. 8), была выявлена фальсификация клинических исследований в массовом масштабе – более чем в 80 % случаев, в результате было остановлено массовое производство новых лекарств [104]. Дело в том, что китайским врачам необходимо публиковать научные работы в международных журналах для получения медицинской степени, но у них часто нет времени на настоящие исследования из-за учебы. Авторство готовых для принятия или уже принятых к публикации сфабрикованных работ продают студентам-медикам за огромные суммы, как говорится в статье, вышедшей в 2013 году в журнале Science [105, 106].

Команда волонтеров провела расследование и опубликовала результаты на сайте Медач [106] (www.medach.pro – это портал для молодых врачей и студентов медицинских университетов). Они обнаружили, что большинство таких сфабрикованных статей опубликованы в шести журналах при участии нескольких издательств: Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology (Taylor & Francis) – 76 статей, Journal of Cellular Biochemistry (Wiley) – 57 статей, Biomedicine & Pharmacotherapy (Elsevier) – 45 статей, Cellular Physiology and Biochemistry (Karger) – 26 статей, Experimental and Molecular Pathology (Elsevier) – 26 статей, Journal of Cellular Physiology (Wiley) – 21 статья. Самые ранние сфабрикованные статьи, которые были обнаружены, датируются 2016 годом, однако подавляющая часть их появилась в 2018–2020 годах. Авторы расследования заключают: «Можно только догадываться, сколько еще фальшивых публикаций выпущено другими фабриками статей с использованием менее узнаваемого и более разнообразного оформления. Количество может исчисляться тысячами».

К сожалению, доверять научным исследованиям, проведенным в России, также нет оснований. В отличие от РФ, где ни один диссертационный скандал не привел к серьезному наказанию по состоянию на 2020 год [107], в Норвегии фальсификация диссертаций воспринимается как тяжелейший проступок, а статья и ученая степень могут быть отозваны. Автору сфальсифицированной статьи могут запретить вести медицинскую деятельность. Например, такая участь постигла норвежского врача Йона Субдэ, который построил свои исследования на фантазиях, а не на реальных фактах. В 2005 году в журнале «Ланцет» было опубликовано наблюдательное исследование Йона Субдэ. Он якобы проанализировал данные 454 больных и на основании этого сделал вывод, что нестероидные противовоспалительные препараты снижают риск заболеть раком ротовой полости. Расследование показало, что ни единого участника исследования в реальности никогда не существовало, более того, у 250 из них даже была одинаковая дата рождения – настолько бесцеремонным был обман. Статья была отозвана.

Когда я учился в университете, на занятиях по психологии наш преподаватель показал нам на одну секунду лист бумаги, на котором было написано слово «лецкия». Затем он попросил нас назвать то слово, которое мы успели увидеть. Все студенты назвали слово «лекция». Он показал слово снова. И мы поняли, что приняли ожидаемое за действительное – ожидали увидеть слово «лекция», а было написано «лецкия». Человеку свойственно принимать ожидаемое за действительное, этим часто пользуются недобросовестные авторы при публикации научных статей. Например, группа ученых получает финансирование на исследование эффективности гомеопатического препарата от его производителя. Доказательств эффективности препарата не находят, в реферате (кратком изложении исследования) статьи отражают реальные результаты, но замалчивают некоторые неудобные для заказчика нюансы. Большинство врачей не читают статьи вообще, так как работа с пациентами не оставляет им времени на такую роскошь. Меньшая часть читает только рефераты статей, и редкие врачи читают статьи целиком, чтобы убедиться в достоверности результатов и проверить доказательства эффективности. Результат такого поверхностного изучения аналогичен восприятию слова «лецкия» из нашего примера – ожидаемое воспринимается за действительное. В памяти остается, что исследование показало

эффективность гомеопатического препарата, хотя если внимательно прочитать статью целиком, то станет понятно, что исследователи не нашли доказательств эффективности. Уверенность в ложной эффективности укрепляют маркетинговые мероприятия и лекции, которые для врачей проводят компании-производители. Давайте рассмотрим этот сценарий на примере известного многим гомеопатического препарата Траумель.

Однажды я пришел со своим сыном в поликлинику, и доктор предложил нам гомеопатические препараты для лечения, в том числе Траумель. Врач был уверен, что его эффективность доказана в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

Траумель – это гомеопатический продукт, разработанный компанией Heel для использования при воспалении после травмы. Компания Heel – крупнейший в мире производитель гомеопатических препаратов с 1936 года [108].

Есть несколько рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых проверяли эффективность Траумеля в лечении боли и воспаления.

Например, в 2016 году издательство «Хиндави» опубликовало результаты профинансированного компанией Heel исследования о влиянии Траумеля на мышечное повреждение, вызванное физической нагрузкой. Ожидаемые первичные исходы оценивали по интенсивности боли, измеренной по специальной шкале, и изменению уровня креатинкиназы. В данном исследовании не удалось добиться статистически значимого изменения ожидаемых первичных исходов в результате лечения Траумелем. Остальные выводы, которые делают авторы, не являются первичными исходами и не могут считаться доказательством эффективности [109]. Исследование 2017 года, результаты которого были опубликованы в журнале издательского дома Springer, также не позволило найти доказательства эффективности терапии Траумелем. В нем изучали влияние Траумеля на восстановление и воспалительный иммунный ответ после циклической физической нагрузки [110]. Давайте рассмотрим публикацию.

По условиям рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективность препарата считается доказанной только тогда, когда она подтверждается первичными исходами исследования. В качестве первичных исходов было заявлено изменение уровней воспалительных маркеров интерлейкинов 1 и 6 в результате лечения Траумелем. Но первичные исходы не были достигнуты. Значит, эффективность препарата не доказана. В результатах исследования это указали, однако в выводах про это умолчали.

Но при чем тут «лекция» и «леция», о которых я вам рассказал? А дело в том, что в статье с результатами исследования тоже, осознанно или случайно, выдают ожидаемое за действительное. Ожидаемое заключено в названии самого исследования: «Влияние Траумеля на восстановление и воспалительный иммунный ответ после повторных сеансов физической нагрузки». Читатель, конечно, ожидает увидеть эффективность Траумеля для восстановления и воспалительного иммунного ответа после повторных сеансов физической нагрузки. Именно про это и написано в выводах: «Траумель способен стимулировать врожденную иммунную систему через повышенную выработку провоспалительных хемокинов. Предполагается, что более высокая экспрессия хемокинов может играть определенную роль в регенерации и восстановлении после физических нагрузок». Но это, конечно, не доказательство, а предположение исследователей, так как не является заявленным первичным исходом эксперимента, однако невнимательный читатель этого не заметит. При этом про первичные конечные исходы – изменение интерлейкинов 1 и 6 – в выводах ничего не сказано. Однако при беглом прочтении запомнится, что Траумель эффективно восстанавливает мышцы после тренировок.

Читатель, вероятно, задастся вопросом, почему по условиям рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективность препарата считается подтвержденной только тогда, когда достигаются первичные исходы исследования? Давайте рассмотрим пример. Цитата из исследования, опубликованного в 2012 году Марком Маккарти: «Недавний метаанализ, в котором изучали долгосрочный риск смертности у пациентов, участ-

вовавших в контролируемых исследованиях, и оценивали влияние ежедневного приема аспирина на риск сосудистых заболеваний, показал, что аспирин обеспечивает существенную защиту от смертности в результате онкологических заболеваний. Примечательно, что низкие дозы аспирина были столь же эффективны, как и более высокие дозы» [111].

Но не будем торопиться пить аспирин для профилактики рака. Обратите внимание на фразу: «...оценивали влияние ежедневного приема аспирина на риск сосудистых заболеваний...». Дело в том, что в этом метаанализе рассматривали рандомизированные контролируемые исследования, в которых изучали влияние аспирина на риск сосудистых заболеваний. То есть первичным исходом исследований было «влияние аспирина на риск сосудистых заболеваний». Таким образом, нельзя проверять «влияние на риск сосудистых заболеваний», но прийти к выводу, что аспирин обеспечивает существенную защиту от смертности в результате онкологических заболеваний. Можно лишь показать связь применения аспирина с более низкими рисками смертности от онкологических заболеваний. Но связь – это еще не причина. Ведь в метаанализе рассмотрены лишь исследования, дизайн и количество участников которых подобраны так, чтобы отвечать именно на вопрос о наличии причинно-следственной связи с рисками смертности от сосудистых заболеваний, а не от рака, что оговаривается в первичных исходах исследования.

Также настораживает тот факт, что, по мнению авторов метаанализа, «низкие дозы аспирина были столь же эффективны, как и более высокие дозы». Раз размер наблюдаемого эффекта не зависел от дозировки аспирина, то это может означать, что не аспирин защищал от рака, а что-то другое. Возможно, параллельно с аспирином участники исследований лечились еще каким-то лекарством. Аспирин часто назначают пациентам, принимающим статины – ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА-редуктазы (ГМКР), фермента, влияющего на скорость синтеза холестерина. Исследование о влиянии статинов на смертность и прогрессирование рака среди 1 111 407 пациентов показало, что назначение статинов как до развития онкологического заболевания, так и при его наличии связано со снижением общей смертности от колоректального рака, рака молочной и предстательной желез [112]. Хотя влияние статинов на рак тоже не доказано, а только показана связь, но эта гипотеза выглядит очень правдоподобной. Ведь применение статинов было связано с сокращением риска на 40 %, что довольно много. К тому же такая связь была показана на очень крупной выборке пациентов – 1 111 407 человек [112].

С другой стороны, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, опубликованное в 2019 году исследователями из австралийского Университета Монаша, в котором проверяли влияние аспирина на смертность от рака в качестве первичного исхода, показало совершенно противоположные результаты. В эксперименте участвовали 19 114 человек из разных стран, которым давали по 100 мг аспирина ежедневно либо плацебо (пустышку) вместо аспирина.

В итоге аспирин повысил риск смертности от рака. И самое главное, лечение аспирином больше всего было положительно связано с риском колоректального рака. Того самого, от которого он вроде бы должен был защищать больше всего [113]. Вот это поворот!

К сожалению, фальсификации клинических исследований нередки, так же как неверные выводы, полученные в силу разных причин, – ошибочного дизайна или неточной интерпретации исследования. Порой исследования на одну тему дают противоположные результаты. Поэтому важно обладать полной информацией, знать правила проведения исследований и уметь правильно их интерпретировать.

Испорченный телефон

Моему однокласснику исполнялось 10 лет. Обычная квартира в спальном районе Москвы. Он погасил свечи на торте, после чая начали играть в испорченный телефон. Это такая игра, когда собираются более пяти человек и по цепочке шепотом, чтобы другие не услышали, быстро произносят на ухо слово, которое загадал первый участник. Так как слово произносится быстро, то каждый следующий участник может услышать его с искажением. Затем сверяют загаданное слово с тем, что дошло до последнего участника. Я загадал слово «поезд». Но последний участник произнес слово «пьеса».

Игра в испорченный телефон наглядно демонстрирует, что происходит с информацией на пути от одного человека к другому. Особенно когда посредников передачи информации много. Если люди не очень внимательны или у них не хватает знаний, то, например, прочитав научную статью, они могут пересказать ее совсем иначе.

На одном из сайтов, посвященных биохакингу, есть статья «Исследование: Ресвератрол омолаживает человека» [114]. Речь в статье идет про исследование профессора молекулярной генетики Лорны Харрис из Университета Эксетера (Великобритания) [115]. Исследователям удалось с помощью ресвератрола изменить длину теломер клеток (концевых участков хромосом), возобновить способность клеток к делению, восстановить иные свойства клеток. Все круто. Но где в этом исследовании человек? Где омоложение человека?

Омоложение клеток не имеет никакого отношения к омоложению человека, так как человек – это не клетка организма, а целый организм. В организме клетки находятся во внеклеточной среде, которая называется внеклеточным матриксом. И обновлять нужно также внеклеточную среду, что гораздо сложнее и пока не представляется возможным. Например, стволовые клетки в омоложении не особо нуждаются. Одни и те же гемопоэтические стволовые клетки мышей могут жить 3000 дней, когда их пересаживают по мере старения мышцы от старой к молодой, что в несколько раз больше, чем максимальная продолжительность жизни животного [116], также и мезенхимальные стволовые клетки мышцы могут омолаживаться при пересадке в новый внеклеточный матрикс, а в старой среде быстро стареют [117]. Это не стволовые клетки делают ткань или орган моложе или старше, а внеклеточный матрикс ткани организма руководит возрастом клеток.

Эффект испорченного телефона в данном случае заключается в том, что Лорна Харрис заявила об успешном омоложении клеток ресвератролом, но не об омоложении человека ресвератролом. Авторы же публикации интерпретировали это по-своему: ресвератрол омолаживает человека. Почувствуйте разницу. Подобное омоложение различными веществами и методами выполняли уже многие исследовательские группы. Но, к сожалению, омоложение клеток не имеет прямой связи с омоложением самого животного или человека. Что касается людей (а не клеток), то эксперименты с ресвератролом проводили и ранее, однако не было получено эффекта омоложения человека [118].

Нет времени ждать доказательств... Что, если рискнуть?

Гренландская полярная акула (рис. 9) – холоднокровная рыба, которая обитает в водах Северной Атлантики, максимальная зарегистрированная длина представителя этого вида составляет 6,4 м [119, 120].

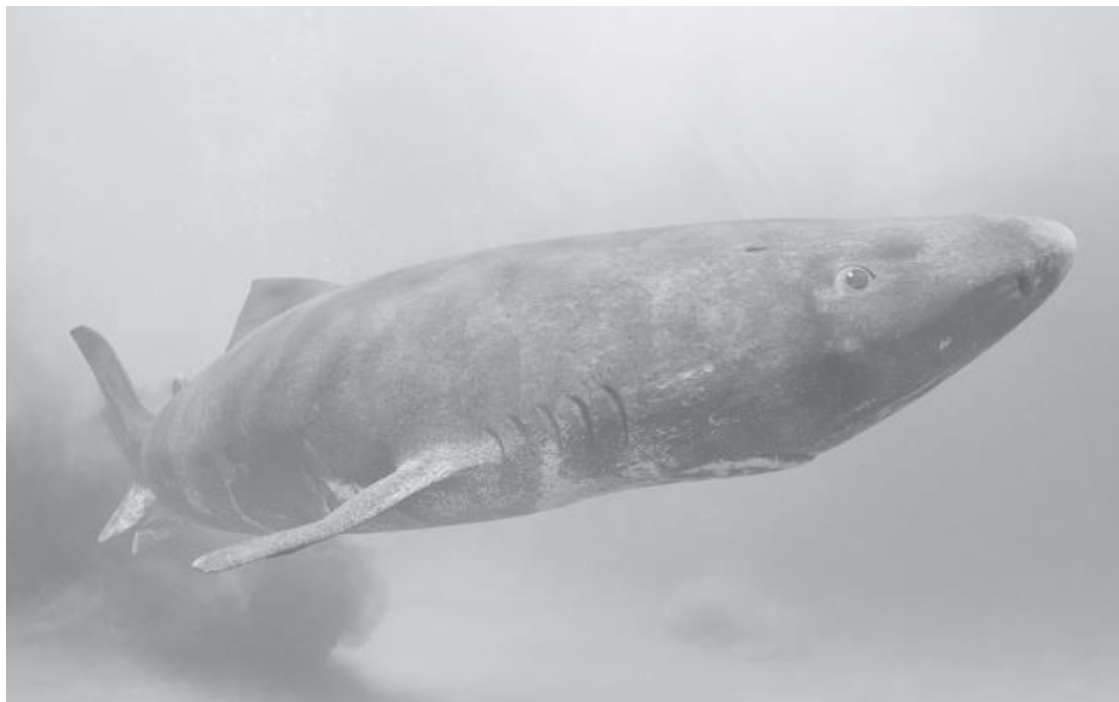


Рис. 9. Гренландская акула [121]

Эта самая холодолюбивая из всех акул обитает в самых северных широтах. Температура в местах ее обитания от $-0,6$ до $+12$ °С. Наблюдения показали, что средняя продолжительность жизни гренландской полярной акулы достигает как минимум 272 лет, что делает ее долгожителем-рекордсменом среди позвоночных. Возраст самой большой акулы (длиной 502 см) исследователи оценили в 392 ± 120 лет [122, 123]. В 2010–2013 годах ученые проводили измерения длины туловища и радиоуглеродный анализ хрусталика глаза 28 гренландских акул. Оказалось, что самая длинная из них (более 5 м) родилась 272–512 лет назад (гренландская акула, как считается, в среднем растет каждый год на 1 см). Такую высокую продолжительность жизни акул объясняют низким метаболизмом (например, половой зрелости самки достигают в 150 лет), в том числе из-за проживания в очень холодной среде обитания [122].

Взглянув на список животных-долгожителей, можно обнаружить климатическую закономерность. Большинство из них живут в холоде. Это справедливо в первую очередь для холоднокровных животных, например моллюска *Arctica islandica* и гренландской акулы, которые не умеют регулировать температуру тела изнутри. Но даже теплокровные позвоночные, казалось бы, специально научившиеся постоянно себя подогревать, все равно будто стремятся найти место похолоднее, чтобы жить дольше. В качестве примера можно вспомнить гренландского кита. Или того же голого землекопа, который почти стал холоднокровным, зарывшись глубоко под землю. Теперь его постоянная температура тела около 33 °С, что значительно ниже, чем у его родственников-грызунов [124].

Возможно, это вдохновит кого-либо искать способ жить в более холодной среде – раздеваться в холодном помещении, спать без одеяла и одежды, закаляться в надежде жить дольше.

Задам вопрос читателю, не хочет ли он подождать, пока эффективность проживания в холодном помещении для увеличения продолжительности жизни человека проверят в клинических исследованиях?

Кто-то подумает, что нет времени ждать доказательств, и так все очевидно. Сидит человек, мерзнет. И тут прилетают достоверные результаты исследования не про акул, а про людей с заключением, что продление жизни холодом отменяется. Все напрасно?

Давайте порассуждаем. Человек относится к млекопитающим, у которых температура тела относительно постоянная. Например, стандартная температура поверхности тела лабораторных мышей колеблется в пределах 20–26 °С. Это ниже комфортной для этих животных температуры 30–31 °С. В лабораторных условиях мыши испытывают умеренный хронический холодовой стресс, активирующий теплообразование для поддержания нормальной температуры тела, он подавляет противоопухолевый иммунный ответ и способствует росту злокачественных опухолей и их метастазированию [125]. Как проживание в прохладном помещении отразится на продолжительности жизни людей и на риске развития рака, пока непонятно. Но очевидно, что без проверки нельзя транслировать связь условий проживания и продолжительности жизни холоднокровных животных на человека.

Вероятно, каждый наблюдал, как пожилые люди любят тепло. А если молодой человек недостаточно тепло одет в холодное время года, то они волнуются. Может, это не напрасно? А может быть, закалять бабушек? Глядишь, и болеть меньше станут, здоровье улучшится. На самом деле организм наших бабушек и дедушек так защищает себя от смерти. Они себя так лучше чувствуют, и вот почему. В процессе старения артерии человека теряют эластичность из-за деградации внеклеточного матрикса (среда, которая окружает клетки организма). Теряется их способность достаточно растягиваться. У пожилых людей в отличие от молодых утрачивается способность адекватно регулировать артериальное давление в прохладном помещении из-за более жестких артерий. Вероятно, это один из факторов того, что в холодные зимние месяцы наблюдается максимальная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, особенно среди пожилых. Для проверки данной гипотезы сотрудники Института сердца и сосудов штата Пенсильвания провели эксперимент. Был использован специальный костюм, который покрывал все тело испытуемых за исключением рук, ног и головы. Костюм наполняли водой с помощью насоса. Сначала температура воды в костюме была на уровне 35 °С в течение 6 минут. Эта температура немного выше температуры поверхности кожи в термонейтральном помещении. Затем воду охлаждали до 15–18 °С в течение 20 минут. Охлаждение было мягким, не вызывало дрожательного рефлекса, снижения внутренней температуры тела, а охлаждало только кожу. Ни один испытуемый не назвал процесс охлаждения болезненным. Для участия в данном эксперименте взяли две группы людей. Все испытуемые были здоровыми, не курили, с нормальным артериальным давлением (менее 140/90 мм рт. ст.), не принимали никаких лекарственных препаратов: в первой группе было 12 человек, средний возраст которых составлял 25 лет, во вторую группу вошли 12 человек со средним возрастом 65 лет.

Поверхностное охлаждение кожи вызывало повышение систолического артериального давления у всех участников. Замечено, что у пожилых пациентов повышение систолического артериального давления было в 2 раза выше, чем у молодых, – в среднем на 20–25 мм рт. ст. Анализ результатов этого эксперимента показал, что у людей с возрастом наблюдается более выраженная реакция на снижение внешней температуры тела из-за того, что их артерии становятся более жесткими. Это также может помочь объяснить, почему симптомы и тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний усиливаются в ответ на воздействие холодом [126].

Вот и получается, как в анекдоте. «Мой дед в свои 90 лет каждое утро и зимой, и летом в одних трусах выходил на пробежку, а потом два ведра холодной воды на себя выливал, мы с бабкой замучились его лечить».

Хотя уже известный нам австралийский биолог и профессор генетики Дэвид Синклер, вероятно, не согласится с тем, что холод может сократить продолжительность жизни человека. В своей книге он описывает эксперимент с мышами, которым понизили температуру тела, внедрив в их гипоталамус (структура мозга) копии гена *UCP2*, который кодирует белки, участвующие в регуляции температуры [127]. В результате температура в гипоталамусе повысилась, в ответ температура тела снизилась на полградуса. В результате продолжительность жизни самок увеличилась на 20 %, в то время как самцов – только на 12 %. Дэвид Синклер в своей книге «Жизненный план, или Революционная теория о том, почему мы стареем и возможно ли этого избежать» советует мерзнуть [128]. Однако он описывает исследования на мышах, температуру тела которых понижали с помощью генетических вмешательств. Как мы рассматривали выше, если поместить нормальных мышей в среду с пониженной температурой, то температура тела не снижается, поскольку включаются компенсаторные механизмы поддержания ее постоянства. Это сопровождается холодным стрессом и способствует росту злокачественных опухолей и их метастазированию [125], а также может повышать риск фиброза сердечной мышцы и смерти от узелкового периартериита у крыс [129–131]. Узелковый периартериит – воспалительное поражение стенки артерий с образованием расширений, ведущее к прогрессирующей недостаточности органов. Мыши и крысы относятся к теплокровным животным, как и человек. Их тело вырабатывает тепло, система терморегуляции поддерживает постоянство температуры тела в значительной степени независимо от условий окружающей среды. Температура тела теплокровных животных остается практически неизменной на протяжении всей жизни.

То есть если бы Дэвид Синклер предложил генную терапию для снижения температуры тела человека, то в этом была бы логика. Но попытка немного померзнуть не даст эффекта увеличения продолжительности жизни, поскольку температура тела человека благодаря системе терморегуляции все равно не снизится, если, конечно, не допустить переохлаждения. А вот риск для здоровья при переохлаждении не исключен. При этом Синклер и сам пишет в своей книге: «Я понятия не имею, полезно ли это для меня самого».

А вот еще один аргумент в пользу того, что результаты удачных экспериментов на животных нельзя автоматически применять к человеку: обычно в отличие от исследований среди людей качество экспериментов на животных значительно хуже контролируется. В результате открывается еще больше возможностей для фальсификаций и повышается вероятность нарушений при проведении таких экспериментов. В итоге более 70 % исследователей пытались и не смогли воспроизвести эксперименты других ученых и более половины исследователей не смогли воспроизвести свои же собственные эксперименты [132]. Как думаете, почему?

А что, если все же рискнуть? Если у человека, например, рак крови и некогда ждать проверки эффективности и безопасности потенциального лекарства на людях, а уже есть хорошие результаты лечения животных? Вещество под кодовым названием 1ТСМ1412, разработанное немецкой компанией TeGeno, было перспективным для лечения рака крови, ревматоидного артрита и других заболеваний, связанных с нарушением работы иммунной системы. Исследования на мышах и макаках не выявили никаких побочных эффектов [133, 134]. В 2006 году шесть добровольцев в испытании I фазы препарата 1ТСМ1412 были госпитализированы в отделение интенсивной терапии в тяжелом состоянии [133]. У них наблюдались сильный жар и боль во всем теле – цитокиновый шторм (потенциально смертельная реакция иммунной системы) [135]. Их лица распухли, пальцы рук и ног почернели и начали отмирать, одному из пострадавших пришлось впоследствии их ампутировать. У одного добровольца отказали сердце, печень и почки, и он больше двух недель пролежал в коме. Позже были найдены неизвестные ранее различия в работе иммунных систем человека и макаки [136].

Другое средство, ВИА 10-2474, разрабатываемое португальской фармацевтической компанией Bial-Portela & Ca. S. A., должно было пополнить класс обезболивающих лекарств. В

2016 году во время клинического исследования I фазы у одного из добровольцев констатировали смерть мозга, еще шестеро оказались в критическом состоянии, но выжили, хотя нервной системе троих был причинен необратимый ущерб [137–140]. ВИА 10-2474 было проверено в исследованиях на разных животных, и опасных побочных эффектов не было отмечено. Основной механизм действия вещества ВИА 10-2474, вызвавшего острое поражение нервной системы, по состоянию на 2017 год оставался неизвестным [141]. Расследование комитета Национального агентства по безопасности лекарственных средств и товаров медицинского назначения Франции показало, что в доклинических исследованиях несколько обезьян все же умерли [142, 143], что не было зафиксировано в протоколе исследования [144].

Допустим, перспективное лекарство уже успешно прошло I фазу клинических исследований на безопасность. Каковы шансы, что средство пройдет испытания на эффективность и безопасность во II и III фазах и будет зарегистрировано как новое лекарство? В среднем это один шанс из пяти. Сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смертности среди пожилого населения. Если проводят испытание перспективного лекарства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у человека, то его шансы пройти регистрацию равны 8,7 % [103].

После успешного прохождения III фазы клинических испытаний препарат может быть зарегистрирован и продаваться как лекарство. Но на этом история не заканчивается.

Существует IV фаза клинических испытаний – постмаркетинговые исследования, которые проводятся после начала продажи препарата с целью получения более подробной информации о безопасности и эффективности уже при длительном применении в различных дозировках у различных групп пациентов. Часто лекарство, показавшее хороший профиль безопасности в клинических исследованиях, оказывается не таким уж безопасным по итогам постмаркетинговых исследований.

Например, препарат, угнетающий работу иммунитета, даклизумаб был одобрен в 2016 году Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза. Рассеянный склероз – это заболевание, при котором поражается оболочка нервных волокон клеток головного и спинного мозга. Однако уже в марте 2018 года специалисты Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора и Европейского агентства по лекарственным средствам приступили к срочному пересмотру данных о безопасности даклизумаба. Решение было принято после анализа 12 сообщений о развитии у принимавших его пациентов тяжелых воспалительных заболеваний головного мозга [145]. Было предписано немедленно остановить распространение и отозвать лекарство с рынка, а также связаться с пациентами, его принимающими, чтобы остановить прием и предложить альтернативное лечение [146].

И все же если нет времени ждать доказательств эффективности и безопасности лекарства, то стоит ли рискнуть? Вероятно, если есть альтернативное лечение, а также если заболевание не смертельно с вероятностью, близкой к 100 %, то рисковать не стоит. Иное дело, если потерять нечего, а лечение дает шанс, – тогда риск может быть оправдан.

Библиографический список

1. Sinclair D., LaPlante M.D., Delphia C. *Lifespan: why we age-and why we don't have to*. New York: Atria Books, 2019. www.worldcat.org/title/lifespan-why-we-age-and-why-we-dont-have-to/oclc/1088652276 (дата обращения: 17.12.2020).
2. Elton C. Who's to Blame When a Violent Offender Gets Bailed Out? *Bostonmagazine, Wellness*: 10/29/2019. www.bostonmagazine.com/health/2019/10/29/david-sinclair (дата обращения: 17.12.2020).
3. Рисунок 1. (Электронный ресурс) URL: <https://www.shutterstock.ru>.
4. John C., McBride R. Updated: gsk moves to shutter Sirtris' Cambridge office, integrate R&D. Mar 12, 2013. www.fiercebiotech.com/r-d/updated-gsk-moves-to-shutter-sirtris-cambridge-office-integrate-r-d (дата обращения: 17.12.2020).
5. Ledford H. GSK absorbs controversial "longevity" company. *News blog*. 13 Mar 2013. <http://blogs.nature.com/news/2013/03/gsk-absorbs-controversial-longevity-company.html> (дата обращения: 17.12.2020).
6. Pacholec M., Bleasdale J.E., Chrnyk B. et al. SRT1720, SRT2183, SRT1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT1. *J Biol Chem*. 2010 Mar 12;285(11):8340-51. doi: 10.1074/jbc.M109.088682. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20061378 (дата обращения: 17.12.2020).
7. Zhang H., Ryu D., Wu Y. et al. NAD⁺ repletion improves mitochondrial and stem cell function and enhances life span in mice. *Science*. 2016 Jun 17;352(6292):1436-43. doi: 10.1126/science.aaf2693. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27127236 (дата обращения: 17.12.2020).
8. Dollerup O.L., Christensen B., Svart M. et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of nicotinamide riboside in obese men: safety, insulin-sensitivity, and lipid-mobilizing effects. *Am J Clin Nutr*. 2018 Aug 1;108(2):343-353. doi: 10.1093/ajcn/nqy132. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29992272 (дата обращения: 17.12.2020).
9. Dollerup O.L., Trammell S.A.J., Hartmann B. et al. Effects of Nicotinamide Riboside on Endocrine Pancreatic Function and Incretin Hormones in Nondiabetic Men With Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Nov 1;104(11):5703-5714. doi: 10.1210/je.2019-01081. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31390002 (дата обращения: 17.12.2020).
10. Dellinger R.W., Santos S.R., Morris M. et al. Repeat dose NRPT (nicotinamide riboside and pterostilbene) increases NAD⁺ levels in humans safely and sustainably: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *NPJ Aging Mech Dis*. 2017 Nov 24;3:17. doi: 10.1038/s41514-017-0016-9. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29184669 (дата обращения: 17.12.2020).
11. Dellinger R.W., Santos S.R., Morris M. et al. Erratum: Author Correction: Repeat dose NRPT (nicotinamide riboside and pterostilbene) increases NAD⁺ levels in humans safely and sustainably: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *NPJ Aging Mech Dis*. 2018 Aug 20;4:8. doi: 10.1038/s41514-018-0027-1. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30155270 (дата обращения: 17.12.2020).
12. Dollerup O.L., Chubanava S., Agerholm M. et al. Nicotinamide riboside does not alter mitochondrial respiration, content or morphology in skeletal muscle from obese and insulin-resistant men. *J Physiol*. 2020 Feb;598(4):731-754. doi: 10.1113/JP278752. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31710095 (дата обращения: 17.12.2020).
13. Kourtzidis I.A., Stoupas A.T., Gioris I.S. et al. The NAD(+) precursor nicotinamide riboside decreases exercise performance in rats. *J Int Soc Sports Nutr*. 2016 Aug 2; 13:32. doi: 10.1186/s12970-016-0143-x. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27489522 (дата обращения: 17.12.2020).

14. Федичев П. Таблетка от старости. (Электронный ресурс) URL: <https://old.sk.ru/news/b/press/archive/2013/04/04/tabletka-ot-starosti.aspx> (дата обращения: 17.12.2020).
15. Фармкомпания из России создает лекарство, которое «затормозит» старение. РИА Новости. 07.11.2016. (Электронный ресурс) URL: <https://ria.ru/20161107/1480812008.html> (дата обращения: 17.12.2020).
16. Ксенофонтова А. «Возможно, это и есть лекарство от старения»: биолог Скулачев – о продлении молодости, мутациях и вреде кислорода. РТ на русском. 11 марта 2018. (Электронный ресурс) URL: <https://russian.rt.com/science/article/490572-lekarstvo-ot-starosti-uchenye> (дата обращения: 17.12.2020).
17. Ученые создали таблетку от старости. Появился повод отменить пенсии. LIFE. 27 октября 2019. (Электронный ресурс) URL: <https://life.ru/p/1250863> (дата обращения: 17.12.2020).
18. Сверчков Д. Академик РАН, разработавший лекарство от старости: Через пару лет его можно будет купить в аптеке. Комсомольская правда, 8 февраля 2018. (Электронный ресурс) URL: www.kp.ru/daily/26792/3826751 (дата обращения: 17.12.2020).
19. Дожить до 150: кто открыл новую «таблетку от старости» и что с ней не так. НТВ Новости. (Электронный ресурс) URL: www.ntv.ru/novosti/2071483 (дата обращения: 17.12.2020).
20. Добрюха А. Топ-5 открытий в борьбе со старением: не лишайте себя углеводов, расслабьтесь и ждите скорого появления лекарства от старости. Комсомольская правда, 31 января 2020. (Электронный ресурс) URL: www.kp.ru/daily/27074.7/4146348 (дата обращения: 17.12.2020).
21. Akerlof G.A. 15 – The market for “lemons”: quality uncertainty and the market mechanism. (Электронный ресурс) URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-214850-7.50022-X> (дата обращения: 17.12.2020).
22. Munro D., Blier P.U. The extreme longevity of *Arctica islandica* is associated with increased peroxidation resistance in mitochondrial membranes. *Aging Cell*. 2012 Oct;11(5):845-55. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00847.x. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22708840 (дата обращения: 17.12.2020).
23. Butler, P.G., Wanamaker, A.D., Scourse J.D. et al. Variability of marine climate on the North Icelandic Shelf in a 1357-year proxy archive based on growth increments in the bivalve *Arctica islandica*: Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology. 2013 March 1; 373(1):141–151. <https://doi.org/10.1016/j.palaeo.2012.01.016> (дата обращения: 17.12.2020).
24. Brix L. New record: World’s oldest animal is 507 years old. (Электронный ресурс) URL: <https://sciencenordic.com/ageing-denmark-geochemistry/new-record-worlds-oldest-animal-is-507-years-old/1392743> (дата обращения: 17.12.2020).
25. Sahu S., Dattani A., Aboobaker A.A. Secrets from immortal worms: What can we learn about biological ageing from the planarian model system? *Semin Cell Dev Biol*. 2017 Oct;70:108–121. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.08.028. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.08.028. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28818620 (дата обращения: 17.12.2020).
26. Sal E. The power of regeneration and the stem-cell kingdom: freshwater planarians (Platyhelminthes). *Bioessays*. 2006 May;28(5):546-59. doi: 10.1002/bies.20416. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16615086 (дата обращения: 17.12.2020).
27. Kenk R. Freshwater planarians (Turbellaria) of North America. Washington, 1972. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.4020www.biodiversitylibrary.org/bibliography/4020#/summary> (дата обращения: 17.12.2020).
28. Tan T.C., Rahman R., Jaber-Hijazi F. et al. Telomere maintenance and telomerase activity are differentially regulated in asexual and sexual worms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012 Mar

13;109(11):4209-14. doi: 10.1073/pnas.1118885109. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371573 (дата обращения: 17.12.2020).

29. Salo E., Abril J.F., Adell T. et al. Planarian regeneration: achievements and future directions after 20 years of research. *Int J Dev Biol.* 2009;53(8-10):1317-27. doi: 10.1387/ijdb.072414es. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19247944 (дата обращения: 17.12.2020).

30. Emily D. Want to Make a Lie Seem True? Say It Again. And Again. And Again. Welcome to the “illusory truth effect,” a glitch in the human psyche that equates repetition with truth. *WIRED. Business* 02.11.2017. www.wired.com/2017/02/dont-believe-lies-just-people-repeat (дата обращения: 17.12.2020).

31. Stafford T. How liars create the ‘illusion of truth’. *BBC FUTURE [Neurohacks. Psychology]*. (Электронный ресурс) URL: www.bbc.com/future/article/20161026-how-liars-create-the-illusion-of-truth (дата обращения: 17.12.2020).

32. Hasher L., Goldstein D., Toppino T. Frequency and the Conference of referential validity. *Journal of verbal learning and verbal behavior*, 16, 107–112 (1977). (Электронный ресурс) URL: <https://web.archive.org/web/20160515062305/http://www.psych.utoronto.ca/users/hasher/PDF/Frequency%20and%20the%20conference%20Hasher%20et%20al%201977.pdf> (дата обращения: 17.12.2020).

33. Arkes H.R., Hackett C., Boehm L. The Generality of the Relation between Familiarity and Judged Validity. *Journal of Behavioral Decision Making.* 1989;2(81):94. (Электронный ресурс) URL: www.researchgate.net/profile/Hal_Arkes/publication/229937605_The_generality_of_the_relation_between_familiarity_and_judged_validity/links/5a58a81faca2725b78077ef9/The-general-ity-of-the-relation-between-familiarity-and-judged-validity.pdf (дата обращения: 17.12.2020).

34. Ozubko J.D., Fugelsang J. (2011). Remembering makes evidence compelling: Retrieval from memory can give rise to the illusion of truth. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 37(1), 270–276. <https://doi.org/10.1037/a0021323> <https://doi.apa.org/doiLanding?doi=10.1037%2Fa0021323> (дата обращения: 17.12.2020).

35. The Truth Effect and Other Processing Fluency Miracles. (Электронный ресурс) URL: <https://scienceblogs.com/mixingmemory/2007/09/18/the-truth-effect-and-other-pro> (дата обращения: 18.12.2020).

36. Galvin G. The Globalization of ‘Fake News’. (Электронный ресурс) URL: <https://web.archive.org/web/20171230212523/https://www.usnews.com/news/best-countries/articles/2017-12-30/how-fake-news-charges-spread-around-the-globe> (дата обращения: 18.12.2020).

37. Fazio L.K., Brashier N.M. et al. Knowledge Does Not Protect Against Illusory Truth. *Journal of Experimental Psychology: General* 2015;144(5): 993-1002. (Электронный ресурс) URL: <https://web.archive.org/web/20160514233138/https://www.apa.org/pubs/journals/features/xge-0000098.pdf> (дата обращения: 18.12.2020).

38. Hitler A. *Mein Kampf*. (Электронный ресурс) URL: <http://greatwar.nl/books/meinkampf/meinkampf.pdf> (дата обращения: 18.12.2020).

39. Pringle H., Field P. *Brand Immortality: How Brands Can Live Long and Prosper*. Kogan Page, 2008. (Электронный ресурс) URL: <https://zh.b-ok2.org/book/654409/1e9571FirefoxHTML-308046B0AF4A39CB/Shell/Open/Command> (дата обращения: 18.12.2020).

40. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Cochrane Database of Systematic Reviews Intervention. (Электронный ресурс) URL: www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003177.pub3/full (дата обращения: 18.12.2020).

41. Hrobjartsson A., Emanuelsson F., Thomsen A.S.S. Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies. *International Journal of Epidemiology* 2014 August;43(4):1272–1283; doi: 10.1093/ije/dyu115. <https://academic.oup.com/ije/article/43/4/1272/2952051> (дата обращения: 28.02.2020).

42. Manaseki-Holland S., Maroof Z., Bruce J. et al. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2012 Apr 14;379(9824):1419-27. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61650-4. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22494826 (дата обращения: 18.12.2020).

43. Somnath S.H., Biswal N., Chandrasekaran V. et al. Therapeutic effect of vitamin D in acute lower respiratory infection. *Clin Nutr ESPEN*. 2017 Aug;20:24–28. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.02.003. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29072165 (дата обращения: 18.12.2020).

44. Rees J.R., Hendricks K., Barry E.L. et al. Vitamin D3 supplementation and upper respiratory tract infections in a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013 Nov;57(10):1384-92. doi: 10.1093/cid/cit549. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24014734 (дата обращения: 18.12.2020).

45. Cohen S., Doyle W.J., Alper C.M. et al. Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Arch Intern Med*. 2009 Jan 12;169(1):62-7. doi: 10.1001/archinternmed.2008.505. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139325 (дата обращения: 18.12.2020).

46. The History Of Herodotus, Book 1, § 74. (Электронный ресурс) URL: https://www.gutenberg.org/files/2707/2707-h/2707-h.htm#link2H_4_0004. [The Project Gutenberg (www.gutenberg.org)] (дата обращения: 28.02.2021).

47. Le Conte D. Eclipse Quotations – Part IV. (Электронный ресурс) URL: www.mreclipse.com/Special/quotes1.html (дата обращения: 18.12.2020).

48. Querejeta M. On the Eclipse of Thales, Cycles and Probabilities. *Culture and Cosmos* 2011;15(1): 3-32. (Электронный ресурс) URL: <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1307/1307.2095.pdf> Аннотация: <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2013arXiv1307.2095Q/abstract> (дата обращения: 18.12.2020).

49. Finamor D.C., Sinigaglia-Coimbra R., Neves L.C. et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol*. 2013 Jan 1;5(1):222-34. doi: 10.4161/derm.24808 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24494059 (дата обращения: 18.12.2020).

50. Reynolds K.A., Pithadia D.J., Lee E.B., Wu J.J. Treatments for inverse psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2020 Dec;31(8):786–793. doi: 10.1080/09546634.2019.1620912. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31100992 (дата обращения: 18.12.2020).

51. Price C. The Age of Scurvy: Distillations, August 14, 2017. (Электронный ресурс) URL: www.sciencehistory.org/distillations/magazine/the-age-of-scurvy (дата обращения: 18.12.2020).

52. Scurvy. National Center for Advancing Translational Sciences. (Электронный ресурс) URL: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10406/scurvy> (дата обращения: 18.12.2020).

53. Anil Agarwal, Abbas Shaharyar, Anubrat Kumar et al. Scurvy in pediatric age group – A disease often forgotten? *J Clin Orthop Trauma*. 2015 Jun;6(2):101-7. doi: 10.1016/j.jcot.2014.12.003. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25983516 (дата обращения: 18.12.2020).

54. Джеймс Линд [Изображение] (Электронный ресурс) URL: <https://www.shutterstock.ru>.

55. Lind J. A treatise of the scurvy: in three parts, containing an inquiry into the nature, causes, and cure, of that disease, together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. [An extract from James Lind's 1753 Treatise of the scurvy]. *Bulletin of the World Health Organization: the International Journal of Public Health* 2004;82(10):793–796. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/72991>

[https:// apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/72991/bulletin_2004_82%2810%29_793-796.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/72991/bulletin_2004_82%2810%29_793-796.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (дата обращения: 20.12.2020).

56. Hugh Baron J.H. Sailors' scurvy before and after James Lind – a reassessment. *Nutr Rev.* 2009 Jun;67(6):315-32. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00205.x. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19519673 (дата обращения: 20.12.2020).

57. Lind J. A treatise of the scurvy: in three parts. Containing an inquiry into the nature, causes, and cure, of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. The third edition, enlarged and improved. London. 1772. (Электронный ресурс) URL: <https://archive.org/details/b30511902/page/n5/mode/2up>; <https://archive.org/details/b30511902> (дата обращения: 20.12.2020).

58. Stubbs V.J. Captain Cook's beer: the antiscorbutic use of malt and beer in late 18th century sea voyages. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2003; 12(2):129-37. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810402 (дата обращения: 20.12.2020).

59. Tonelli M. R. In defense of expert opinion. *Acad Med.* 1999 Nov;74(11):1187-92. doi: 10.1097/00001888-199911000-00010. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10587679 (дата обращения: 20.12.2020).

60. Caulfield T., Rachul C. Supported by science?: what canadian naturopaths advertise to the public. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011 Sep 15;7(1):14. doi: 10.1186/1710-1492-7-14. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21920039 (дата обращения: 20.12.2020).

61. Воронов А. РАН не принимает гомеопатию за лекарство. «Коммерсантъ» от 05.02.2017. (Электронный ресурс) URL: www.kommersant.ru/doc/3211619 (дата обращения: 20.12.2020).

62. Наименование заболевания, вызванного коронавирусом (COVID-19), и вирусного возбудителя. (Электронный ресурс) URL: [www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](http://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (дата обращения: 20.12.2020).

63. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (Электронный ресурс) URL: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments (дата обращения: 20.12.2020).

64. IL POST. Cosa dice il nuovo rapporto dell'Istituto Superiore di Sanita sul coronavirus. (Электронный ресурс) URL: www.ilpost.it/2020/03/11/rapporto-istituto-superiore-sanita-coronavirus-italia (дата обращения: 20.12.2020).

65. The updates on COVID-19 in Korea as of 13: Press Release. (Электронный ресурс) URL: www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030&act=view&list_no=366549&tag=&nPage=1 (дата обращения: 20.12.2020).

66. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 May; 94:91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32173574 (дата обращения: 20.12.2020).

67. Arias E. United States Life Tables, 2003. *Natiohal Vital Statistics Reports.* 2006 April 19;54(14). Report revised as of March 28, 2007. (Электронный ресурс) URL: www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr54/nvsr54_14.pdf (дата обращения: 20.12.2020).

68. Рисунок 6. (Электронный ресурс) URL: <https://www.shutterstock.ru>.

69. Dubourg G. The violin: some account of that leading instrument and its most eminent professors, from its earliest date to the present time: with hints to amateurs, anecdotes, etc. London, 1852. Addeddate 2007-04-19 18:36:21. (Электронный ресурс) URL: <https://archive.org/details/violinsomeaccoun00duboiala> (дата обращения: 20.12.2020).

70. Fritz C., Curtin J., Poitevineau J., Tao F.C. Listener evaluations of new and Old Italian violins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 May 23;114(21):5395–5400. doi: 10.1073/pnas.1619443114. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28484030 (дата обращения: 20.12.2020).

71. Hopkins W.A. IV. Biological Properties: Extended Trial in the Common Cold. Published: November 20, 1943. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)88179-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)88179-9)[www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)88179-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)88179-9/fulltext) (дата обращения: 21.12.2020).

72. Stuart-Harris C.H., Francis A.E., Stansfeld J.M. (1943). Patulin in the common cold. *Lancet* 2:684. (Электронный ресурс) URL: www.jameslindlibrary.org/stuart-harris-ch-francis-ae-stansfeld-jm-1943 (дата обращения: 21.12.2020).

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.