

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
ЭКОНОМИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЕ АСПЕКТЫ  
МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ  
IV РОССИЙСКОГО КОНГРЕССА  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
«МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ –  
ВОЗМОЖНОЕ И РЕАЛЬНОЕ»**

**29 ноября – 2 декабря 2017 года**

*Под научной редакцией И.А. Максимцева,  
В.И. Ларионовой*

**ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ КОМИТЕТА ПО НАУКЕ  
И ВЫСШЕЙ ШКОЛЕ**

**ИЗДАТЕЛЬСТВО  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
ЭКОНОМИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА  
2017**

**Гармонизированный статистический анализ влияния геропротекторных пептидов на продолжительность жизни у человека**

*Хромов-Борисов Н.Н.*

Вяземский пер., д. 6, кв. 196, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

Тел.: +7 9522048949, e-mail: Nikita.KhromovBorisov@gmail.com

*Ключевые слова: геронтология, геропротекторные пептиды, эпителиамин, статистика*

**Harmonized statistical analysis of the effect of geroprotective peptides on the life span in humans**

*Khromov-Borisov N.N.*

Vyazemsky lane 6, apt. 196, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Tel.: +7 9522048949, e-mail: Nikita.KhromovBorisov@gmail.com

*Key words: gerontology, geroprotective peptides, epithalamin, statistics*

В СМИ объявляется, что геропротекторные пептиды («пептиды Хавинсона») якобы способны «в разы снизить смертность пожилых людей». В научной литературе доступны лишь фрагментарные результаты клинической проверки этих утверждений на людях. В таблице представлены данные о проверке геропротекторной активности Эпиталамина по данным работ [1-4]. Для Тиламина и его комбинации с Эпиталамином данные еще более скудные [4].

Источник		[1]	[2,3,4]		
Возраст пациентов, годы		60 – 69*	60 – 74*		75 – 89*
Длительность терапии		3 года	2 года		
Длительность наблюдения		6 лет	8 лет	12 лет	6 лет
Контроль	живы	16	41	27	4
	умерли	24	7	21	18
Эпиталамин	живы	26	42	36	13
	умерли	13	4	10	11
Всего	<i>n</i>	79	94	94	48
Статистическая значимость	<i>P</i>	0,024	0,52	0,029	0,016
Бейзов фактор	<i>BF</i> <sub>10</sub>	4,4	4,2	3,0	7,8
Мощность критерия	(1-β)	0,67	0,14	0,35	0,71
Необходимый объем выборки	<i>N</i>	208	1550	238	95

при $\alpha=0,05$ и $(1 - \beta)=0,95$					
Разность долей	<i>PD</i>	0,26	0,06	0,21	0,33
Число подлежащих воздействию, верхняя 95%-я доверительная граница	<i>NNT</i>	19	15 (вред)	28	10

\*В статье [4] указаны иные возрастные пределы. Для вычисления верхней 95%-й доверительной границы для NNT использован интерактивный калькулятор: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/NNT1.cfm>

Авторы этих работ проигнорировали проблему множественных сравнений (проверки множественных гипотез). С поправкой на множественность сравнений, например, по Бонферрони, все значения  $P$  должны быть умножены на 4 (число сравнений), и тогда даже наименьшее из опубликованных значений ( $P = 0,016$ ) преобразуется в  $P_{\text{adj}} = 0,064$ , которое превышает даже самый снисходительный уровень значимости  $\alpha = 0,05$ . Это означает, что вопреки мнению авторов, ни в одном варианте испытаний наблюдаемые различия не являются статистически значимыми даже на уровне 0,05. К этому следует добавить, что в настоящее время настоятельно рекомендуется ориентироваться на значения  $P < 0,005$  (а не на 0,05) [5]. Об этом же свидетельствуют представленные значения бейзова фактора  $BF_{10}$ , как отношения апостериорных шансов (odds) к априорным шансам в пользу альтернативной гипотезы против нулевой гипотезы. Поскольку значения  $BF_{10} < 10$  принято считать клинически малоубедительными, то и по этому показателю обсуждаемые данные не дают оснований для использования Эпиталамина для продления жизни у человека.

Кроме того, современный статистический анализ не должен ограничиваться выводами, основанными исключительно на результатах проверки значимости нулевой гипотезы и значениях  $P$ , которые ничего не говорят ни о вероятности нулевой гипотезы, ни о так называемом «размере эффекта». Необходим анализ мощности статистического критерия. Самым снисходительным для мощности принято считать значение  $(1-\beta) = 0,80$ . Ни одна из представленных в таблице оценок достигнутой мощности не превысила этого значения. На основе этих значений далее следует оценивать объемы выборок,  $N$ , необходимые для достижения заранее выбранной мощности  $(1-\beta)$  и заранее выбранного уровня значимости  $\alpha$ . Результаты вычислений верхних 95%-х доверительных границ для  $N$  указаны в таблице для  $(1-\beta) = 0,95$  и  $\alpha = 0,05$ . Очевидно, что объемы выборок в цитируемых работах слишком малы. Для более-менее убедительных результатов необходимы объемы выборок, в несколько раз превышающие использованные.

Клинически полезной и важной мерой эффекта является *NNT* (number needed to treat – число подлежащих воздействию). В таблице представлена верхняя 95%-я доверительная граница для *NNT*. Например, *NNT* = 28 означает, что только у одного из каждых 28 человек Эпиталамин вызовет продление жизни по сравнению с контролем. В случае 8-летнего наблюдения за пожилыми людьми, принимавшими Эпиталамин, различие в их смертности по сравнению с контролем статистически незначимо ( $P = 0,52$ ). Соответственно, нижняя 95%-я доверительная граница для *NNT* принимает абсурдное отрицательное значение *NNT* = -15. Это означает, что по сравнению с контролем у одного из каждых 15 человек Эпиталамин не продлит жизнь, но повысит смертность.

Таким образом, вопреки заявлениям авторов и рекламе в СМИ нет убедительных экспериментальных доказательств геропротекторной активности пептидов Хавинсона.

Автор благодарит В.Х. Хавинсона за любезное предоставление копий его малоизвестных публикаций.

### **Список литературы**

1. Коркушко ОВ, Хавинсон ВХ, Шатило ВБ, Антошок-Щеглова ИА. 2011. Пептидный геропротектор из эпифиза замедляет ускоренное старение пожилых людей: результаты 15-летнего наблюдения. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 151(3):343-347.
2. Хавинсон ВХ, Анисимов ВН. 2009. 35-летний опыт исследований пептидной регуляции старения. Успехи геронтолог, 22(1):11-23.
3. Anisimov VN, Khavinson VK. 2010. Peptide bioregulation of aging: results and prospects. Biogerontology, 11(2):139–149. DOI 10.1007/s10522-009-9249-8
4. Khavinson VK, Morozov VG. 2003. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. Neuroendocrinol Letters, 24(3/4):233-240.
5. Benjamin DJ, Berger J, Johannesson M, Nosek BA, Wagenmakers EJ, Berk R, Bollen K, et al. 2017. Redefine statistical significance. Nature Human Behaviour, published online: 01 September 2017. DOI: 10.1038/s41562-017-0189-z