DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89

Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии*

Торшин И. Ю.[1, 2], Громова О. А.[1, 2]

[1] Институт фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской Академии Наук, г. Москва, Россия

[2] Центр хранения и анализа больших данных, МГУ, Россия

Worldwide experience of the therapeutic use of the human placental hydrolytes*

I. Yu. Torshin[1, 2], O. A. Gromova[1, 2]

[1] FRC CSC RAS, Institute of Pharmacoinformatics, 119333, Moscow, Vavilova, 42, Russia

[2] Big Data Storage and Analysis Center (CCHD), Moscow State University, Moscow, Russia

Для цитирования: Торшин И. Ю., Громова О. А. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;170(10): 79–89. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89

For citation: Torshin I. Yu., Gromova O. A. Worldwide experience of the therapeutic use of the human placental hydrolytes. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;170(10): 79–89. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89

Торшин Иван Юрьевич, к.х.н., с.н.с. Институт Фармакоинформатики; *ScopusAuthorID: 7003300274, РИНЦSPIN-код: 1375–1114, AuthorID: 54104, ORCIDiD: 0000–0002–2659–7998, WOSID C-7683–2018*

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф., в.н.с., научный руководитель Института Фармакоинформатики; *РИНЦ SPIN-код: 6317–9833, AuthorID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812, ORCID ID: https://orcid.org/0000–0002–7663–710X, WOS ID J-4946–2017*

Ivan Yu. Torshin, PhD in Applied Mathematics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems; *Scopus Author ID: 7003300274, SPIN-code: 1375–1114 AuthorID: 54104, ORCID ID0000–0002–2659–7998, WOS ID C-7683–2018*

Olga A. Gromova, PhD, Doctor of Medical Sciences, Science Head of the Institute of Pharmacoinformatics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems; *SPIN-код: 6317–9833, AuthorID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812 ORCID ID: https://orcid.org/0000–0002–7663–710X, WOS ID J-4946–2017*

✉ ***Corresponding author:***
Громова Ольга Алексеевна
Olga A. Gromova
unesco.gromova@gmail.com

Резюме

Систематизированы результаты анализа имеющихся данных по клинической и экспериментальной фармакологии препаратов на основе гидролизата плаценты человека (ГПЧ), представленных в базах, данных PUBMED, ELIBRARY и RSL. Результаты анализа пептидного состава ГПЧ позволили сформулировать ряд ранее неизвестных молекулярных механизмов действия соответствующих препаратов. В статье рассмотрены эффекты ГПЧ в терапии заболеваний печени, атопического дерматита, герпетической инфекции, вирусного гепатита, заболеваний суставов, болезней перегрузки железом, синдрома хронической усталости и, в целом, на повышение регенераторных возможностей организма.

Ключевые слова: гидролизат плаценты человека, Лаеннек, систематический анализ, анализ текстов, гепатопротекция, ранозаживление, эндометрит, бесплодие, послеродовая алопеция, герпетическая инфекция, атопический дерматит, хроническое воспаление.

* **Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.**

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

Summary

Here we present the results of a systematic analysis of publications on the clinical and the experimental pharmacology of human placental hydrolyzates (HPH). Searches were performed in the PUBMED, ELIBRARY and RSL databases. The results of the analyses of the peptide composition of HPH allowed us to formulate a number of previously unknown molecular mechanisms of their action. In the article we examine the effects of HPH in the therapy of liver diseases, atopic dermatitis, herpetic infection, viral hepatitis, joint diseases, iron overload, chronic fatigue syndrome and consider the general regenerative abilities of the HPH.

Keywords: human placental hydrolyzates, Laennec, systematic analysis, text analysis, bioinformatics, hepatoprotection, wound healing, endometritis, infertility, postpartum alopecia, herpetic infection, atopic dermatitis, chronic inflammation.

Введение

В настоящей статье рассмотрены результаты систематического анализа исследований инъекционных пептидных препаратов на основе гидролизата плаценты человека (ГПЧ). Подробно разобрана исследовательская база данных по препарату Лаеннек (ПЛ) (пр-во «Japan Bioproducts Industry, Co, Ltd», Япония), для которого имеется наибольшее количество исследований пептидного состава по сравнению с другими ГПЧ; проведены клинические контролируемые исследования. В России препарат Лаеннек зарегистрирован как «Лекарственный препарат для медицинского применения» (регистрационный номер П013851/01, коды по АТХ – A05BA Гепатопротекторное средство и L03 Иммуномодулирующее средство) [1]. Заметим, что ПЛ не оказывает гиперстимулирующего эффекта на иммунную систему, а, напротив, модулирует ее, повышая именно недостаточную активность звеньев иммунитета и нормализуя избыточную функциональную активностью в пределах физиологической нормы.

Следует отметить, что отношение медицинской общественности к пептидным препаратам природного происхождения весьма различно в европейских странах/США и в развитых странах восточной Азии (прежде всего, в Японии и в Южной Корее). В развитых странах восточной Азии столетние традиции использования экстрактов органов животных в народной медицине интенсивно сочетаются с высокотехнологичными промышленными технологиями современной протеомики, что позволяет выпускать эффективные пептидные препараты с высокой степенью стандартизации состава. В европейских странах и в США, из-за характерных законодательных особенностей регуляции обращения лекарственных средств, ученые вынуждены работать с нестандартизированными пептидными экстрактами, получаемыми, как правило, в условиях отдельно взятых лабораторий.

В базе данных PUBMED представлено более 1000 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям гидролизатов плаценты человека. Эти исследования были опубликованы в 297 рецензируемых журналах с достаточно высоким рейтингом (в т.ч. в журналах Am J Clin Nutr (Impact Factor 6.926), Biochem Biophys Res Commun (Impact Factor 2.62), J Biochem (Impact Factor 2.356), Endocr J (Impact Factor 1.837), J Reprod Fertil (Impact Factor 1.7), Ann Clin Biochem (Impact Factor 2.204), Clin Biochem (Impact Factor 2.434), Stem Cell Research (Impact Factor 3.963) и др.).

По ряду причин исторического и геополитического характера, значительная часть исследований ГПЧ, к сожалению, даже не включена в сегодняшние англоязычные базы данных (в т.ч. PUBMED). Например, почти все работы группы академика В. П. Филатова по тканевой терапии, опубликованные в 1930-х – 1960-х годах, не были даже переведены на английский язык. В то же время, полученные группой В. П. Филатова фундаментальные результаты по тканевой терапии были опубликованы в сотнях научных статей; тысячи пациентов получали эффективное лечение плацентарными препаратами; в СССР были созданы десятки департаментов по тканевой терапии [2].

Современные исследования пептидного состава ГПЧ также были проведены и опубликованы именно в России и опубликованы на русском языке (отчасти, на японском языке) [3]. Исследования пептидного [4], микроэлементного [5] и витаминного [6] состава ПЛ позволили описать широкий круг соответствующих молекулярных механизмов воздействия препарата на организм. В исследовании [7] был проведён анализ лёгкой пептидной фракции ПЛ до 3000 Да тремя методами: (1) высокоточной масс-спектрометрией на масс-спектрометре Q-Exactive (Thermo Scientific, Германия); (2) иммуноферментным анализом на содержание эпитопов белков посредством иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) с использованием моноклональных антител к IGF-1, TGF-1, HGF, VEGF, PDGF, EGF и др. и хемокинов (IL-8, IL-1a, IL-1b, TNFa, IL-12) и (3) секвенирование выделенных пептидов. Установлена высокая степень стандартизации препарата по пептидам. С использованием стандартного программного обеспечения были установлены аминокислотные последовательности 47 пептидов. Установлено наличие в составе препарата Лаеннек пептидов альбумина, коллагенов Ia2, Va2, XIXa1, «цинковых пальцев», а также активных пептидных фрагментов ростовых факторов IGF-1, TGF-1, HGF, VEGF, PDGF, EGF и др. [7] Наличие биологически активных пептидов в составе препарата Лаеннек позволило сформулировать ряд ранее неизвестных молекулярных механизмов действия ГПЧ, которые рассмотрены в настоящей статье.

Результаты фундаментальных и клинических исследований ГПЧ указывают на широкий спектр клинических применений ГПЧ, стандартизированных по составу: от иммуномодуляции и ранозаживления, до нейротрофических эффектов, нормализации пигментации кожи, гепатопротекции [8]. Систематический анализ данных по фармакологии и доказательной медицине ГПЧ позволил выделить ряд направлений терапевтического использования препаратов ГПЧ: эстетическая медицина, терапия, гинекология, для повышения адаптационных резервов организма. Все эти эффекты ГПЧ, наблюдавшиеся при внутримышечном и внутривенном введении, способствуют улучшению качества и длительности жизни пациентов [9].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа литературы по фундаментальным и клиническим исследованиям стандартизированных ГПЧ. В анализируемый массив литературы вошли 1150 публикаций, найденных в базе данных PUBMED по запросу «(placenta extract*) OR (placental extract*) OR (placenta* hydrolysat*)»), 456 публикации, найденные в базе данных ELIBRARY.RU по запросу «препараты плаценты» и 384 публикации, найденные в базе данных RSL.RU Российской государственной библиотеки по запросу «*:(«тканевая терапия») AND *:(«плацента»)». Анализ данного массива литературы был проведен с использованием современных методов

компьютерного обучения, развиваемых в рамках алгебраического подхода к распознаванию [10].

В результате проведения систематического анализа описанного выше массива литературы по ГПЧ была отобрана выборка из 76 репрезентативных исследований, большинство из которых цитируется в настоящей статье. В целом, опубликованные исследования были направлены на изучение эффектов ГПЧ на заживление ран, иммунорегуляцию, гепатопротекцию и др. (см. Рис. 1).

Далее, мы последовательно рассматриваем эффекты ГПЧ в лечении заболеваний печени и других внутренних органов, атопического дерматита, а также противовирусные и антибактериальные свойства ГПЧ. Рассмотрены вопросы применения препаратов ГПЧ для терапии заболеваний женской репродуктивной сферы, синдрома хронической усталости, заболеваний суставов и костной ткани, для заживления ран и для поддержания состояния кожи и её придатков.

Лечение заболеваний печени

В России ПЛ зарегистрирован как препарат для лечения заболеваний печени (гепатопротектор) [11]. Действительно, ПЛ широко применяется в гастроэнтерологической практике [12] для лечения стеатогепатитов различной этиологии [13], вирусно-паразитарных заболеваний печени [14], для улучшения моторной функции билиарного тракта [15] и др. Показана высокая эффективность лечения препаратом Лаеннек пациентов со стеатогепатитом алкогольной и неалкогольной природы. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и С препарат Лаеннек в качестве адъювантной противовирусной терапии, а также, улучшал эффективность противовирусной терапии хронических гепатитов в стадии цирроза [16], устранял резистентность к противовирусным препаратам, снижал побочные эффекты (гипертермия, мышечная слабость, панцитопения) [17, 18].

Препарат ГПЧ улучшает состояние печени в модели неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), вызванной метион- и холин-дефицитной диетой. ПЛ способствует подавлению воспаления, фиброза и окислительного стресса в эндотелии в модели алкогольного стеатогепатита [19]. Фиброз печени был менее выражен в группе терапии ГПЧ. Уровни экспрессии ФНО-α, металлопротеиназы-9 и уровень оксидативного стресса также были значительно ниже. Применение ГПЧ дозозависимо увеличивало выживаемость эндотелиальных клеток в культуре, подвергнутых воздействию 100 мкМ H2O2, повышало экспрессию синтетазы азота и антиапоптотических факторов bcl-2 и bcl-xL [20].

Применение ГПЧ в течение 8 недель у пациентов с НАЖБП, не откликающихся на изменение диеты и других факторов образа жизни (n=10, АЛТ≥30 МЕ/л, НАЖБП подтверждена биопсией), привело к значительному снижению уровней ферментов АСТ, АЛТ. В протокол терапии таких пациентов был включен ПЛ (4 мл/сут в/м, 2 раза/нед., курс 24 нед.). Уровни АСТ, АЛТ в сыворотке крови значительно снизились к 8-й неделе. Эффективность лечения была подтверждена гистологически [21].

Показано влияние ГПЧ в составе ПЛ на моторную функцию билиарного тракта у пациентов с жировой дистрофией печени. Лаеннек проявлял стимулирующее влияние на процессы желчеобразования и желчеотделения у пациентов с жировой дистрофией печени, а также нормализовал моторику сфинктеров и сократительную способность желчного пузыря [22].

У больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) ПЛ оказывает противовоспалительное, антиоксидантное действие, уменьшает проявления ИР, способствует нормализации функции печени, показателей липидного обмена и таким образом нормализует дистрофические, воспалительно – некротические, фибротические процессы в печени. Его эффективность подтверждается положительной ультразвуковой динамикой структуры печени, а также данными фибромакс-теста. В целом, использования препарата Лаеннек приводит к быстрому устранению симптомов заболевания и может быть использовано в качестве таргетной терапии в лечении и для предотвращения дальнейшего прогрессирования процесса при НАЖБП [23]

Молекулярные механизмы гепатопротекторного действия ПЛ, в т.ч. при наличии у пациентов метаболического синдрома и ожирения, осуществляются посредством:

1. повышения выживаемости клеток (цитопротекции);
2. восстановления чувствительности клеток к глюкозе и устранения инсулинорезистентности;
3. снижения повышенного артериального давления;
4. устранения дислипидемии, снижения жировой инфильтрации и восстановления функции печени;
5. противовоспалительного и
6. антиоксидантного действия [24].

Об использовании ГПЧ для протекции других внутренних органов

Кроме гепатопротекции, стандартизированные ГПЧ обладают протективными эффектами и по отношению к другим внутренним органам (легкие, почки, сердце) [25]. Антиапоптотическая и антиоксидантная активность ГПЧ важна не только для защиты защищающая гепатоцитов от токсического воздействия [26], но и мышц от атрофии [27], защиты ткани легких и др. Применение ГПЧ снижало структурные изменения легких, индуцированные амиодароном. Использование антиаритмического препарата амиодарон ограничено большим количеством побочных эффектов, в т.ч токсическим

воздействием на лёгкие. При получении только амиодарона общий объем альвеолярного пространства лёгочной ткани уменьшился на 31%; средний объем альвеол уменьшился на 64%. При сочетанном применении амиодарона и ГПЧ таких изменений в лёгких не было обнаружено [28] (Рис. 2).

В эксперименте было показано, что ГПЧ в составе ПЛ защищает органы от формирования и развития гемосидероза. В работе Назаренко О. А. с соавт. 2017 были представлены результаты экспериментального исследования эффектов препарата Лаеннек на фоне хронической перегрузки железом. Длительное (2 мес.) применение сульфата железа или железа в составе полимальтозного комплекса приводило к хронической перегрузке железом (гемосидероз). Нарушения функции печени и почек были более выражены при использовании сульфата железа и несколько менее – при использовании полимальтозного комплекса. Лаеннек приводил к снижению повреждения гепатоцитов (в частности, снижались уровни АЛТ). По данным гистологического анализа, применение препарата Лаеннек снижало отложение железа в печени, в почках и полностью предотвращало формирование отложений железа в головном мозге [29].

Было продемонстрировано кардиопротекторное действие ГПЧ в составе препарата Лаеннек на модели адреналинового повреждения сердца. Наиболее важным результатом применения ПЛ является 8-кратное снижение смертности животных после воспроизведения модели. Гистологическое исследование тканей миокарда показало, что применение лекарственного препарата Лаеннек снижало цитолиз кардиомиоцитов, увеличивало антиоксидантный ресурс крови, существенно уменьшало расстройства кровообращения и истончение стенок желудочков миокарда. Животные, получавшие ПЛ, не теряли в весе [30].

О применении ГПЧ в терапии атопического дерматита и аллергических реакций

В ПЛ найдены пептиды, участвующие в опосредовании реакции организма на стресс (фрагменты проэнкефалина А) и пептиды–ингибиторы белка IKKB, способствующие снижению системного воспаления за счёт ингибирования каскада NF-kB [31]. Анализ витаминного [6] и элементного [5] состава ПЛ указал на высокую степень очистки препарата от токсичных элементов, значительное количество иммуномодулирующего элемента цинка и высокую стабильность содержания витаминов и микроэлементов. Наличие в составе препарата пептидов с противовоспалительным действием, и высокая степень очистки препарата от примесей (в т.ч. тех, которые могут вызывать аллергические реакции) указывают на перспективность использования стандартизированных ГПЧ в терапии аллергии и атопического дерматита (АтД) (Рис. 3).

ГПЧ уменьшает аллергическое воспаление в модели аллергического ринита у мышей. Уровни IgM, специфичные для аллергенов сыворотки крови, уровни мРНК ИЛ-4 и количество эозинофилов в тканях были снижены (все $P<0.05$). Оба профилактических и терапевтических лечения с помощью ГПЧ значительно уменьшали аллергическое воспаление слизистой оболочки носа и имели потенциал для индуцирования регуляторных Т-клеток в модели аллергического ринита [32].

Применение ПЛ в комплексной терапии АтД (n=60, 18–52 лет, средний возраст 28±4 лет, 65% женщин) приводило к более выраженному уменьшению основных клинических симптомов АтД по сравнению с применением стандартной терапии. Пациенты группы 1 (опытная группа, n=30), 20 женщин и 10 мужчин, средний возраст 25±3,2 лет, получали стандартную терапию АтД за исключением системных глюкокортикостероидов: топические глюкокортикостероиды, индифферентные смягчающие и увлажняющие средства, антигистаминные препараты и ПЛ. Пациенты группы 2 (контрольная группа n=30), 19 женщин и 11 мужчин, средний возраст 30±1,4, получали только стандартную терапию АтД за исключением системных ГКС. Разность по индексу SCORAD и IGA была больше в группе 1 по сравнению с группой 2 [33].

В клинической практике, использование ПЛ при лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая способствует более качественному ускорению процесса эпителизации и регенерации, снижению признаков хронического воспаления, улучшению соматического статуса и качества жизни пациентов [34].

Антивирусные и антибактериальные свойства ГПЧ

В составе ПЛ были найдены 14 пептидов, характеризующихся противовирусными эффектами на всех стадиях жизненного цикла вирусов. Пептиды ПЛ могут тормозить активацию вирусов (ингибирование белка HCFC1), слияние вирусной оболочки с плазматической мембраной на стадии инфицирования вирусом клетки-хозяина (ингибирование белка CD4), репликацию вируса (ингибирование белка CTBP1), созревание вириона (ингибирование белков CRM1, VPS4B, TPR, пролин изомеразы), отпочкование вирусных частиц от клеточной мембраны (ингибирование белка NEDD4, Рис. 4). Применение препарата Лаеннек в комплексной терапии пациентов с АтД и с герпесвирусной инфекцией обосновано широким спектром активностей препарата, в том числе и противовирусным эффектом [31].

ГПЧ могут успешно использоваться в терапии рецидивирующего генитального герпеса. Хроническая рецидивирующая герпесвирусная

инфекция является большой проблемой современного здравоохранения не только за счет широкого распространения ее среди популяции населения репродуктивного возраста, но и за счет сложности контроля над этим заболеванием, несмотря на современные методы лечения.

Использование ПЛ в комплексной терапии показало достоверную эффективность в отношении терапии и профилактики хронической рецидивирующей вирусной инфекции, вызванной вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов (n=60). В дополнение к стандартной терапии (Ацикловир-Акри 200 мг, 5 таб/сут, 10 сут.) применялся препарат Лаеннек (10 мл/сут в 250 мл физ. р-ра, в/в кап., 3 р/нед, 3.5 нед.). В результате применения препарата Лаеннек достоверно снижалась длительность проявления общих симптомов: повышение температуры тела (1.1±0.2 сут, контроль – 2.0±0.2 сут), озноб (1.8±0.2 сут, контроль – 2.5±0.2 сут) и головная боль (2.0±0.2 сут, контроль – 3.0±0.4 сут). Кроме того, снижалась длительность проявления и местных симптомов: зуда (3.4±0.2 сут, контроль – 5.7±0.3 сут) и жжения (2.9±0.3 сут, контроль – 4.5±0.4 сут). Анализ показателей иммунного ответа показал, что применение лекарственного препарата Лаеннек способствовало повышению активности NK-клеток и нормализации синтеза интерферонов альфа и гамма [35].

ГПЧ также проявляют антибактериальные эффекты и тормозят рост колоний патогенных бактерий (т.н. «биоплёнки», Рис. 5). Обработка колоний ГПЧ приводила к снижению количества внеклеточной ДНК (которая является маркёром активности биоплёнки). Кроме того, ГПЧ противодействовал росту патогенной флоры в модели раны, содержащей биоплёнки [36].

ГПЧ в лечении заболеваний репродуктивной системы у женщин

ГПЧ способны регулировать инвазию трофобласта путем изменения экспрессии гена HLA-G. Регулируемая трофобластная инвазия и иммуномодуляция на границе фето-материнской области важны при имплантации и развитии плода. В исследовании влияния мезенхимальных стволовых клеток на хорион показано, что инвазия трофобластов была значительно увеличена при обработке ГПЧ (P<0.05). Кроме того, культивирование трофобластов и Т-клеток с ГПЧ приводило к положительной динамике изменений уровней различных цитокинов [37].

Применение ГПЧ оправдано в терапии бесплодия, ассоциированного с хроническим эндометритом и, как следствие, с недостаточной пролиферацией эндометрия [38]. В рамках открытого сравнительного рандомизированного исследования 64 женщин (n=64, возраст 23–39 лет) показана большая эффективность ПЛ в отношении восстановления толщины эндометрия, овариальной функции у пациенток с бесплодием и хроническим невынашиванием беременности. Применение комплексной терапии с включением препарата ГПЧ Лаеннек (6 мл/сут в 250 мл физ. р-ра в/в кап. 2 р./нед, 5 нед) показало достоверный (p<0.01) рост толщины эндометрия в пролиферативной фазе цикла (по данным М-эхографии). При этом, полученный положительный результат прогрессировал в течение 6 мес. наблюдений. Действие ПЛ на эндометрий было сопряжено с модулирующим воздействием на иммунные и воспалительные процессы, аутокринную и паракринную овариальную регуляцию; случаев патологической гиперпролиферации эндометрия не было отмечено [38, 39].

Использование ПЛ полезно в лечении гипопластического варианта хронического эндометрита. Гипопластический вариант хронического эндометрита – типичный аутоиммунный процесс, назначение антибиотиков при котором бесполезно. В то же время были выявлены положительные тенденции при использовании ГПЧ Лаеннек в исследовании пациенток с отягощенным репродуктивным анамнезом (бесплодие, невынашивание, неудачные попытки ЭКО). При комплексном обследовании (гистероскопия, морфология и иммуногистохимия эндометрия) каждой из участниц (n=116) был выставлен диагноз гипопластического варианта хронического эндометрита. В контрольной группе пациентки получали традиционную антибактериальную терапию. В основной группе применялись только иммуномодулирующие трофотропные препараты и не использовались антибиотики. Установлено, что традиционная терапия не оказывает влияния на клеточный состав эндометрия (CD3+, CD4+, CD8+, CD56+) и показатели гуморального иммунитета. При использовании препарата Лаеннек были зафиксированы положительные тенденции в нормализации клеточного состава эндометрия, уменьшились показатели аутоиммунизации (IgG), произошло улучшение кровоснабжения миометрия и эндометрия, отмечено увеличение толщины эндометрия. Таким образом, применение препарата Лаеннек обосновывает отказ от антибактериальной терапии при гипопластическом варианте хронического эндометрита [40].

Сочетанное использование ГПЧ и лазерной терапии более эффективно в лечении бесплодия и привычного невынашивания беременности, чем стандартная терапия [41]. Обследовано 70 пациенток с истонченным эндометрием и репродуктивными нарушениями в анамнезе; 43 пациентки получали ПЛ внутривенно и внутриматочно, в сочетании с сеансами лазеротерапии. В контрольной группе (n=27) проводилась общепринятая метаболическая и циклическая гормональная терапия. Установлено, что под влиянием сочетанной плацентарной и лазерной терапии, в отличие от общепринятого подхода, отмечается достоверный прирост толщины эндометрия (по данным М-эхографии), восстановление структуры эндометрия, снижение индекса резистентности спиральных и базальных артерий, нормализация уровней ИЛ-6 в менструальной крови [41].

Антистрессовые эффекты и терапия синдрома хронической усталости

Показаны возможности использования ГПЧ в составе ПЛ в восстановительном лечении [42] и в терапии пациентов с синдромом хронической усталости [43, 44]. В эксперименте подтверждены антистрессовые эффекты ГПЧ (0.02 мл/сут, 0,2 мл/сут или 1 мл/сут в/в за 30 мин до начала эксперимента) в тесте на принудительное плавание. Показано, что ГПЧ стимулируют повышение уровня глутатионпероксидазы в гиппокампе [25].

Применение ГПЧ в виде внутримышечных инъекций было эффективно при синдроме хронической усталости (n=78) в многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Шкала тяжести усталости FSS (p=0.0242), визуальная аналоговая шкала ВАШ (p=0.0009) и многомерные оценки усталости MFI (p=0.0159) в конце исследования уменьшились в группе ГПЧ больше, чем в группе плацебо [45].

Положительные эффекты препарата Лаеннек при синдроме хронической усталости связаны, в частности, с модуляцией функции митохондрий. В составе препарата Лаеннек найдены пептиды (PGVSCR, HMVLLH, EALPGPL, LPGPLNP и др.), способствующие торможению (1) апоптоза клеток в условиях оксидативного/токсического стресса (за счет активации антиапоптотического белка BcL-2), (2) хронического воспаления, (3) гиперинсулинемии (активация рецептора PPARA) и повышения интенсивности энергетического метаболизма митохондрий (ингибирование MAP-киназ и киназ пируватдегидрогеназы) [46].

ГПЧ содержат биологически активные пептиды, стимулирующие регенерацию поврежденных тканей. Регенеративное и иммуномодулирующее действие позволяет предположить наличие у ПЛ свойств, продлевающих жизнь (т.е. геропротекторных свойств). В работе [47] было проведено изучение геропротекторного действия препарата Лаеннек на модельном организме Caenorhabditis elegans (C. elegans) в условиях теплового, токсического и оксидативного стресса. Показано, что в условиях без стресса добавление Лаеннек увеличивало продолжительность жизни C. elegans на 92% по сравнению с контролем. В условиях теплового стресса (t=35 °C, 8 ч) выживаемость C. elegans в присутствии Лаеннек была на 27% выше по сравнению с контролем. В условиях продолжительного токсико-оксидативного стресса (паракват 100 мМ, 120 ч) добавление ПЛ увеличивало среднюю продолжительность жизни C. elegans от 24 до 120 ч. В условиях продолжительного оксидативного стресса (H2O2 100 мкМ, 140 ч) добавление Лаеннек увеличивало продолжительность жизни C. elegans от 22 до 100 ч. Таким образом, Лаеннек проявляет выраженные геропротекторные, эффекты [47, 48].

Нами получены предварительные данные по пептидному составу ПЛ, позволяющие объяснить молекулярные механизмы осуществления геропротекторных эффектов препарата. Эти пептиды могут быть разделены на четыре группы:

1. пептиды, участвующие в опосредовании реакции организма на стресс (фрагменты проэнкефалина А);
2. пептиды–ингибиторы таргетного белка CDK1, регулирующего интенсивность деления клеток;
3. пептиды–ингибиторы IKKB, способствующие снижению системного воспаления и
4. пептиды–ингибиторы мTOR – одного из центральных таргетных белков, изучаемых при поиске геропротекторных препаратов.

Лечение заболеваний суставов и костной ткани

ГПЧ могут использоваться в реконструктивной терапии соединительной ткани хряща и суставов. Пептидные компоненты ГПЧ способствуют существенному ускорению восстановления соединительной ткани, прежде всего, за счет противовоспалительного и трофического действия. Результаты экспериментальных исследований препаратов на основе ГПЧ показывают перспективность применения ГПЧ в терапии артрита [49].

Показан терапевтический эффект инъекций ПЛ *в* акупунктурные точки у пациентов с остеоартритом коленного сустава (n=52, средний возраст 64 года, продолжительность симптомов более 3 месяцев). Препарат плаценты вводили еженедельно в точки для акупунктуры ST35, BL23, BL24 и BL25. После пятинедельного курса лечения ГПЧ боль была значительно снижена у пациентов всех типов остеоартрита по классификации Келлгрена-Лоуренса, также отмечено снижение отёчности коленного сустава [50].

В отдельно разбираемом клиническом случае (пациентка со сложным региональным болевым синдромом) инъекция ГПЧ в акупунктурные точки LI5, LU2, SI10, HT1, GB21 и SI11 (которые локализованы в суставах и в мышцах, ответственных за движение левой руки) приводили к выраженному облегчению боли, снижению отечности, восстановлению моторной функции, нормализации температуры сустава и исчезновению покраснения [51].

ГПЧ поддерживает дифференциацию и ангиогенез в ткани пульпы зубов. Комбинированное применение минерального триоксида и ГПЧ увеличивало миграцию клеток-предшественников, образование капилляров и экспрессию генов ангиогенеза. ГПЧ стимулировало активацию сигнальных каскадов Akt, mTOR, p38, JNK и ERK/MAPK. При этом, наблюдалось образование моста дентина, одонтобластических слоев и дентальных канальцев, а также снижение реакции воспалительных клеток [52].

Заживление ран, поддержание состояния кожи и её придатков

Одним из наиболее ярких регенеративных эффектов ГПЧ является ускорение заживления ран на коже и повреждений других тканей. Регенераторное действие ГПЧ обусловлено упоминаемыми выше особенностями пептидного состава ГПЧ и, также, активацией рецептора фактора роста фибробластов (FGFR). Добавление ГПЧ в среду выращивания культуры фибробластов активировало передачу сигнала от рецептора FGFR. Данный эффект существенно подавлялся при обработке культуры клеток специфическим ингибитором FGFR (PD173074) [53]. Положительному воздействию ПЛ и других ГПЧ на ускорение заживления ран способствуют антиапоптотические и антиоксидантные эффекты ГПЧ [54], а также антибактериальный эффект, способствующий разрушению бактериальных плёнок болезнетворных бактерий [36].

Использование ГПЧ в эксперименте положительно влияло на ранозаживление в модели лоскутной раны на спине. ГПЧ был эффективен при топической инъекции (10 мг/кг/сут), при низкодозном (10 мг/кг/сут) и высокодозном (40 мг/кг/сут) введении в/в. Через 7 суток после воспроизведения модели у животных, получавших инъекции ГПЧ, отмечены значительно уменьшенные области некроза, сниженные уровни малонового диальдегида и более высокие уровни глутатионпероксидазы. Гистопатологические оценки состояния раны были лучше в группе получавших ГПЧ, чем в контроле (Рис. 6). Иммуногистохимический анализ показал значительно большее количество клеток, экспрессирующих фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), в образцах из группы ГПЧ. Применение ГПЧ также значительно ингибировало апоптоз, снижая активность каспазы-3 [55].

Дипептид JBP485, найденный в составе ПЛ, способствует заживлению эпителиальных ран роговицы. Повреждение эпителия роговицы является одним из наиболее часто наблюдаемых нарушений зрения. Правильное заживление ран жизненно важно для поддержания целостности и прозрачности роговицы. Пептид JBP485 значительно увеличил пролиферацию и миграцию эпителиальных клеток роговицы, ускорял заживление раны эпителия роговицы in vivo без воспаления и неоваскуляризации [56]. Через 4 суток все повреждения полностью зажили в группе на JBP485, тогда как в контроле полная эпителизация очага повреждения роговицы ещё не была достигнута (Рис. 7).

Пептид JBP485 способствует секреции слезы и муцина в эпителии глазной поверхности при синдроме сухого глаза. Слёзная пленка содержит окулярные муцины и необходима для поддержания гомеостаза влажной глазной поверхности. JBP485 явно повышал экспрессию и секрецию гелеобразующего муцина Muc5ac, а также повышал уровень экспрессии муцинов, связанных с клеточной поверхностью (Muc1/4/16) в эпителии роговицы кролика [57].

Экстракты ГПЧ способствуют нормализации цвета кожи и профилактике т.н. «порфиринового типа» старения кожи [58]. В эксперименте, ГПЧ повышали экспрессию генов антиоксидантной защиты и подавляли меланогенез в клетках линии B16. Кроме того, обработка ГПЧ усиливала экспрессию гена цитозольной супероксиддисмутазы (СОД-1), внеклеточной (СОД-3) и каталазы [59]. Молекулярные механизмы воздействия экстрактов плаценты человека на пигментообразование кожи обусловлены тем, что ЭПЧ индуцируют меланогенез путем увеличения экспрессии медь-зависимого фермента тирозиназы и тирозиназа-связанных белков 1 и 2 (TRP1 и TRP2) [58].

ГПЧ способствует нормализации роста волос. В эксперименте ГПЧ индуцировал экспрессию β-катенина посредством ингибирования гликогенсинтазы киназы-3β, что повышает жизнеспособность клеток дермального сосочка и способствует индуцированию роста волос [59]. Инъекции ГПЧ были с успехом использованы у женщин с диффузной аллопецией в послеродовый период (n=65). Применение ГПЧ приводило к увеличению скорости роста волос у 74% пациенток; полное выздоровление от алопеции наступило в 43% случаев. При применении ГПЧ в послеродовой период наблюдалось улучшение скорости роста волос у 91% пациенток, а полное восстановление волосяного покрова головы – у 64% пациенток [61].

В клинической практике были показаны возможности применения ГПЧ (на примере препарата Лаеннек) для лечения рубцовых изменений кожи [62], в частности, при комбинированном применении с фракционным фототермолизом [63]. ГПЧ применяются для лечения подслизистого фиброза полости рта – хронического, прогрессирующего заболевания, ассоциированного с болевым синдромом, ограничениями при открытии рта и повышенным риском злокачественных новообразований [64]. Топическое применение ГПЧ улучшало раскрытие рта и заживление ран у пациентов с подслизистым фиброзом, прошедшими фибротомию с короноидэктомией [65]. В частности, разработан способ лечения хронического процесса при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки рта с элементами гиперкератоза. Данный способ включает введение лекарственного препарата Лаеннек топически (микроинъекции в полости рта) и в/в, что обеспечивает длительную ремиссию за счет комплексного воздействия на основные звенья патогенеза заболевания (снижении воспалительной реакции, нормализации местного иммунитета, микробной обсемененности ротовой жидкости, стабилизации показателей свободнорадикального окисления ротовой жидкости) [66].

Исследования ГПЧ в офтальмологической практике показали, что применение ПЛ в/в, капельно (10 мл, 2 р в нед, курс 5 нед) у пациентов с дегенеративными заболеваниями сетчатки (ДЗС), с хориоретинальной дистрофией на фоне миопии, макулодистрофией привело к достоверному улучшению функции глаза, микроциркуляции по данным капилляроскопии бульбарно области коньюктивы, улучшению липидограммы крови, снижению баллов по шкале депрессии и тревожности по окончания терапии [67].

Заключение

Инъекционные препараты на основе стандартизированных гидролизатов плаценты человека используются в современной медицине уже более 60 лет. Основное направление использования инъекционных препаратов ГПЧ – повышение ресурсов регенерации организма, восстановление паренхимы печени, ранозаживление, повышение противовирусного и антибактериального иммунитета, снижение хронического воспаления. Включение препаратов ГПЧ в комплексную терапию позволяет достичь лучших результатов при лечении гепатитов различной этиологии, гемохроматоза, артрита, хронического эндометрита, герпетической инфекции, диффузной алопеции, рубцовых изменений кожи, атопического дерматита и, также, синдрома хронической усталости. Эффективность такого препарата ГПЧ как Лаеннек в терапии вышеперечисленных патологий обусловлена пептидным составом, модулирующим процессы системного воспаления и регенерации тканей [31].

Литература | References

1. Лаеннек (Laennec) инструкция по применению. Справочник лекарственных средств Видаль, 2019, https://www.vidal.ru/drugs/laennec__13405

   Laennec (Laennec) instructions for use. Vidal Drug Reference, 2019, https://www.vidal.ru/drugs/laennec__13405 (In Russ.)

2. *Pogozhykh O, Prokopyuk V, Figueiredo C, Pogozhykh D.* Placenta and Placental Derivatives in Regenerative Therapies: Experimental Studies, History, and Prospects. Stem Cells Int. 2018 Jan 18;2018:4837930. doi: 10.1155/2018/4837930. eCollection 2018. PMID: 29535770.

3. 老年医学分野におけるラエンネックの活用に関する今後の見通し： 基礎研究と分子的機序 (Gromova O. A., Prospective of gerontological applications of Laennec: fundamental studies & molecular mechanisms. Congress of anti-age medicine, plenary session, Tokyo, 18 June 2017, Japan, pp. 103–111.). http://www.jplaa.jp/images/pdf/%E7%A0%94%E7%A9%B6%E8%A6%81%E8%A6%A7_%E7%AC%AC2021%E5%90%88%E4%BD%B5%E5%8F%B7_%E8%A1%A81.pdf

4. *Торшин И., Волков А., Гилельс А., Керимкулова Н., Лиманова О., Федотова Л., Носиков В., Громова О.* Пептидный состав препарата плаценты человека Лаеннек и молекулярные механизмы его воздействия на организм человека. Эстетическая медицина. 2013. Т. 12. № 1. С. 33–45.

   Torshin I., Volkov A., Gilels A., Kerimkulova N., Limanova O., Fedotova L., Nosikov V., Gromova O. Peptide composition of the human placenta Laennec and molecular mechanisms of its effect on the human body. Jesteticheskaja medicina. 2013. V. 12. No. 1, pp. 33–45. (In Russ.)

5. *Громова О. А., Торшин И. Ю., Волков А. Ю., Смарыгин С. Н., Назаренко О. А., Каримова И. М.* Препарат Лаеннек: элементный состав и фармакологическое действие. Пластическая хирургия и косметология. 2011. № 2. С. 327–333.

   Gromova O. A., Torshin I. Yu., Volkov A. Yu., Smarygin S. N., Nazarenko O. A., Karimova I. M. The drug Laennec: elemental composition and pharmacological action. Plasticheskaja hirurgija i kosmetologija. 2011. No 2, pp. 327–333. (In Russ.)

6. *Гилельс А. В., Громова О. А., Торшин И. Ю., Волков А. Ю., Томилова И. К.* Экспериментальный анализ витаминного состава препарата «Лаеннек». Вестник эстетической медицины. 2013. Т. 12. № 3. С. 80–87.

   Gilels A. V., Gromova O. A., Torshin I. Yu., Volkov A. Yu., Tomilova I. K. Experimental analysis of the vitamin composition of the drug "Laennec". Vestnik jesteticheskoj mediciny. 2013. V. 12. No. 3, pp. 80–87. (In Russ.)

7. *Торшин И. Ю., Згода В. Г., Громова О. А., Баранов И. И., Демидов В. И., Назаренко О. А., Сотникова Н. Ю.* Анализ лёгкой пептидной фракции Лаеннека методами современной протеомики. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016; 4:31–42.

   Torshin I. Yu., Zgoda V. G., Gromova O. A., Baranov I. I., Demidov V. I., Nazarenko O. A., Sotnikova N. Yu. Analysis of the light peptide fraction of Laennec using modern methods proteomics. Farmakokinetika i farmakodinamika. 2016; 4: 31–42. (In Russ.)

8. *О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Е. А. Диброва, И. М. Каримова, А. В. Гилельс, Е. В. Кустова.* Мировой опыт применения препаратов из плаценты человека: результаты клинических и экспериментальных исследований. ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ, 2011, № 3, с. 385–576.

   O. A. Gromova, I. Yu. Torshin, E. A. Dibrova, I. M. Karimova, A. V. Gilels, E. V. Kustova. World experience in the use of drugs from human placenta: results of clinical and experimental studies. Plasticheskaja Hirurgija I Kosmetologija, 2011, No. 3, pp. 385-576. (In Russ.)

9. *Громова О. А., Торшин И. Ю., Гилельс А. В., Диброва Е. А., Гришина Т. Р., Волков А. Ю., Лиманова О. А., Томилова И. К., Демидов В. И.* Препараты плаценты человека: фундаментальные и клинические исследования. Врач. 2014;4:67–72.

   Gromova O. A., Torshin I. Yu., Gilels A. V., Dibrova E. A., Grishina T. R., Volkov A. Yu., Limanova O. A., Tomilova I. K., Demidov V. I. Preparations of human placenta: fundamental and clinical studies. Vrach. 2014; 4: 67–72. (In Russ.)

10. *И. Ю. Торшин, О. А. Громова.* Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО, 2012. – 747 с. ISBN978–5–4439–0051–3.

    I. Yu. Torshin, O. A. Gromova. Expert data analysis in molecular pharmacology. M.: MCCNMO, 2012, 747 p. ISBN978-5-54439-0051-3. (In Russ.)

11. *Минушкин О. Н., Диброва Е. А., Каримова И. М., Федоров С. М., Масловский Л. В.* Лаеннек – новый гепатопротективный препарат для лечения стеатогепатитов различной этиологии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2007. № 2. С. 65–67.

    Minushkin O. N., Dibrova E. A., Karimova I. M., Fedorov S. M., Maslovsky L. V. Laennec is a new hepatoprotective drug for the treatment of steatohepatitis of various etiologies. Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik. 2007. No. 2, pp. 65–67. (In Russ.)

12. *Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Елизаветина Г. А., Калинин А. В., Дубовая Т. К., Диброва Е. А.* Препарат «Лаеннек» в гастроэнтерологической практике. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2011. № 3. С. 88–92.

Minushkin O. N., Maslovsky L. V., Elizavetina G. A., Kalinin A. V., Dubovaya T. K., Dibrova E. A. The drug "Laennec" in gastroenterological practice. Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik. 2011. No 3, pp. 88–92. (In Russ.)

13. *Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Елизаветина Г. А., Иванова О. И., Калинин А. В.* Применение препарата Лаеннек в гастроэнтерологической практике. Эффективная фармакотерапия. 2014. № 50. С. 18–23.

    Minushkin O. N., Maslovsky L. V., Elizavetina G. A., Ivanova O. I., Kalinin A. V. Application of Laennec in gastroenterological practice. Jeffektivnaja farmakoterapija. 2014. No. 50, pp. 18–23. (In Russ.)

14. *Пальцев А. И., Ерёмина А. А., Торгашов М. Н.* Гепатозащитная роль гидролизата плаценты – Лаеннека в лечении больных с вирусно-паразитарными заболеваниями печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 11 (135). С. 94–99.

    Paltsev A. I., Yeremenko A. A., Torgashov M. N. The hepatoprotective role of the placenta-Laenneck hydrolyzate in the treatment of patients with viral-parasitic liver diseases. Eksp Klin Gastroenterol. 2016. No. 11 (135), pp. 94–99. (In Russ.)

15. *Максимов В. А., Бунтин С. Е., Бунтина В. Г., Мысенкова Е. Е., Самарцев К. Н., Востокова Г. В., Гаджиева Р. М., Каримова И. М.* О влиянии плацентарного препарата Лаеннек на моторную функцию билиарного тракта у пациентов с жировой дистрофией печени. Эффективная фармакотерапия. 2015. № 37. С. 12–15.

    Maksimov V. A., Buntin S. E., Buntina V. G., Mysenkova E. E., Samartsev K. N., Vostokova G. V., Gadzhieva R. M., Karimova I. M. O the influence of the placental preparation Laennec on the motor function of the biliary tract in patients with fatty liver disease. Jeffektivnaja farmakoterapija. 2015. No. 37, pp. 12-15. (In Russ.)

16. *Минушкин О. Н.* Гепатопротекторы в лечении некоторых заболеваний печени. Медицинский совет. 2016. № 14. С. 52–57.

    Minushkin O. N. Hepatoprotectors in the treatment of certain liver diseases. Medicinskij sovet. 2016. No. 14, pp. 52–57. (In Russ.)

17. *Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Зверков И. В., Калинин А. В., Васильев А. П., Квасова В. В., Дубовая Т. К.* Лаеннек в лечении некоторых заболеваний печени. Эффективная фармакотерапия. 2008. № 9. С. 30–35.

    Minushkin O. N., Maslovsky L. V., Zverkov I. V., Kalinin A. V., Vasiliev A. P., Kvasova V. V., Dubova T. K. Laennec in the treatment of certain liver diseases. Jeffektivnaja farmakoterapija. 2008. No. 9, pp. 30–35. (In Russ.)

18. *Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Джадхав С. Н.* Современное представление о фиброзе печени и подходах к его лечению у больных неалкогольным стеатогепатитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 12 (148). С. 98–109.

    Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Seliverstov P. V., Sitkin S. I., Dzhadhav S. N. Current understanding of liver fibrosis and approaches to its treatment in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Eksp Klin Gastroenterol. 2017, No. 12 (148), pp. 98–109. (In Russ.)

19. *Yamauchi A, Kamiyoshi A, Koyama T, Iinuma N, Yamaguchi S, Miyazaki H, Hirano E, Kaku T, Shindo T.* Placental extract ameliorates non-alcoholic steatohepatitis (NASH) by exerting protective effects on endothelial cells. Heliyon. 2017 Sep 27;3(9): e00416. doi: 10.1016/j.heliyon.2017.e00416. PMID: 29022011

20. *Yamauchi A, Kamiyoshi A, Koyama T, Iinuma N, Yamaguchi S, Miyazaki H, Hirano E, Kaku T, Shindo T.* Placental extract ameliorates non-alcoholic steatohepatitis (NASH) by exerting protective effects on endothelial cells. Heliyon. 2017;3(9): e00416 doi.

21. *Shimokobe H, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Kitamura Y, Fukumoto K, Kakutani A, Ohno T, Kanemasa K, Imai S, Hibino S, Yoshikawa T.* Human placental extract treatment for non-alcoholic steatohepatitis non-responsive to lifestyle intervention: A pilot study. Hepatol Res. 2015;45(9):1034–1040 doi.

22. *Максимов В. А., Бунтин С. Е., Бунтина В. Г., Мысенкова Е. Е., Самарцев К. Н., Востокова Г. В.* О влиянии плацентарного препарата Лаеннека на моторную функцию билиарного тракта у больных с жировой дистрофией печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 11 (135). С. 100–103.

    Maksimov V. A., Buntin S. E., Buntina V. G., Mysenkova E. E., Samartsev K. N., Vostokova G. V. On the effect of the placental preparation Laennec on the motor function of the biliary tract in patients with fatty liver. Eksp Klin Gastroenterol. 2016. No. 11 (135), pp. 100-103. (In Russ.)

23. *Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Джадхав С. Н., Ситкин С. И., Селиверстов П. В.* Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;165(5): 29–41. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-165–5–29–41

    Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Jadhav S. N., Sitkin S. I., Seliverstov P. V. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. Eksp Klin Gastroenterol. 2019; 165 (5): 29–41. DOI: 10.31146 / 1682–8658ecg-165–5–29–41 (In Russ.)

24. *Громова О. А., Торшин И. Ю., Згода В. Г., Томилова И. К.* Молекулярные механизмы действия препарата Лаеннек против формирования метаболического синдрома и ожирения. Терапия. 2017. № 5. С. 73–83.

    Gromova O. A., Torshin I. Yu., Zgoda V. G., Tomilova I. K. Molecular mechanisms of action of the drug Laennec against the formation of metabolic syndrome and obesity. Terapija. 2017. No. 5, pp. 73–83. (In Russ.)

25. *Park HJ, Shim HS, Lee S, Hahm DH, Lee H, Oh CT, Han HJ, Ji HJ, Shim I.* Anti-stress effects of human placenta extract: possible involvement of the oxidative stress system in rats. BMC Complement Altern Med. 2018 May 8;18(1):149. doi: 10.1186/s12906–018–2193-x. PMID: 29739458

26. *Bak DH, Na J, Choi MJ, Lee BC, Oh CT, Kim JY, Han HJ, Kim MJ, Kim TH, Kim BJ.* Anti-apoptotic effects of human placental hydrolysate against hepatocyte toxicity in vivo and in vitro. Int J Mol Med. 2018 Nov;42(5):2569–2583. doi: 10.3892/ijmm.2018.3830. PMID: 30132515

27. *Bak DH, Na J, Im SI, Oh CT, Kim JY, Park SK, Han HJ, Seok J, Choi SY, Ko EJ, Mun SK, Ahn SW, Kim BJ.* Antioxidant effect of human placenta hydrolysate against oxidative stress on muscle atrophy. J Cell Physiol, 2019. 234(2): p. 1643–1658. doi: 10.1002/jcp.27034.

28. *Samiei F, Jamshidzadeh A, Noorafshan A, Ghaderi A.* Human Placental Extract Ameliorates Structural Lung Changes Iinduced by Amiodarone in Rats. Iran J Pharm Res. 2016;15(Suppl):75–82.

29. *Назаренко О. А., Громова О. А., Гришина Т. Р., Торшин И. Ю., Демидов В. И., Томилова И. К., Алексахина Е. Л., Гоголева И. В.* Коррекция Лаеннеком хронической перегрузки железом печени, почек и головного мозга. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017. № 2. С. 39–44.

Nazarenko O. A., Gromova O. A., Grishina T. R., et al. Correction Laennec om chronic iron overload of the liver, kidneys and brain. Farmakokinetika i farmakodinamika. 2017. No. 2, pp. 39–44. (In Russ.)

30. *Н. Жидоморов, О. Громова, И. Торшин, В. Демидов, А. Гилельс, И. Томилова, Т. Гришина.* Лаеннек как кардиопротектор. Эстетическая медицина, 2013.-N4.-С.531–538.

N. Zhidomorov, O. Gromova, I. Torshin, et al. Laennec as a cardioprotector. Jesteticheskaja medicina, 2013, No.4, pp. 531–538. (In Russ.)

31. *Торшин И. Ю., Громова О. А., Диброва Е. А., Громов А. Н., Назаренко О. А.* Пептиды в составе препарата Лаеннек, потенцирующие его антивирусные эффекты в лечении атопического дерматита герпетической инфекции. Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15. № 1–1. С. 82–90.

Torshin I. Yu., Gromova O. A., Dibrova E. A., Gromov A. N., Nazarenko O. A. Peptides in the composition of the drug Laennec, potentiating its antiviral effects in the treatment of atopic dermatitis of herpes infection. Russian Allergology Journal. 2018.Vol. 15. No. 1–1, pp. 82–90. (In Russ.)

32. *Kim BY, Park HR, Shin JH, Kim SW, Kim SW.* Human placental extract reduces allergic inflammation in a murine allergic rhinitis model. Laryngoscope. 2014;124(10): E399–404 doi.

33. *Елисютина О. Г., Феденко Е. С., Шабанова И. Ф., Каримова И. М.* Первый опыт применения препарата Лаеннек при атопическом дерматите в России. Российский аллергологический журнал. 2010. № 1. С. 97–104.

Elisyutina O. G., Fedenko E. S., Shabanova I. F., Karimova I. M. The first experience of using Laennec with atopic dermatitis in Russia. Russian Allergology Journal. 2010. No. 1, pp. 97–104. (In Russ.)

34. *Усманова И. Н., Герасимова Л. П., Хисматуллина З. Р., Гранот И., Ахмеров Р. Р., Абдрахманова Е. Р., Хуснаризанова Р. Ф., Усманов И. Р., Мудрик О. В.* Оценка результатов комплексной терапии красногоплоского лишая слизистой оболочки рта. Проблемы стоматологии, 2019, т. 15, No 2, стр. 17–24. DOI: 10.18481/2077–7566–2018–15–2–17–24.

Usmanova I. N., Gerasimova L. P., Khismatullina Z. R., et al. Evaluation of the results of complex therapy of lichen planus of the oral mucosa. Problemy stomatologii, 2019, vol. 15, No. 2, pp. 17-24. DOI: 10.18481 / 2077–7566–2018–15–2–17–24. (In Russ.)

35. *Зуйкова И., Шульженко А. Е., Щубелко Р. В., Зуйков И. А., Каримова И. М.* Рецидивирующий генитальный герпес: стандартные подходы и новые перспективы терапии. Российский аллергологический журнал. 2014. № 6. С. 47–57.

Zuykova I., Shulzhenko A. E., Shchubelko R. V., Zuykov I. A., Karimova I. M. Recurrent genital herpes: standard approaches and new prospects for therapy. Russian Allergology Journal. 2014. No. 6, pp. 47–57. (In Russ.)

36. *Goswami S, Sarkar R, Saha P, Maity A, Sarkar T, Das D, Chakraborty PD, Bandyopadhyay S, Ghosh CK, Karmakar S, Sen T.* Effect of human placental extract in the management of biofilm mediated drug resistance – A focus on wound management. Microb Pathog. 2017;111:307–315 doi.

37. *Choi JH, Jung J, Na KH, Cho KJ, Yoon TK, Kim GJ.* Effect of mesenchymal stem cells and extracts derived from the placenta on trophoblast invasion and immune responses. Stem Cells Dev. 2014;23(2):132–45 doi.

38. *Кузнецова И. В., Успенская Ю. Б., Коваленко М. А.* Опыт применения гидролизата плаценты человека при лечении эндометриальной дисфункции. Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2014. Т. 1. № 1. С. 22–24.

39. *Кузнецова И. В., Шевелева Т. В., Побединская О. С., Успенская Ю. Б., Гилельс А. В.* Применение гидролизата плаценты человека в терапии недостаточной пролиферации эндометрия. Гинекология. 2013. Т. 15. № 3. С. 29–33.

Kuznetsova I. V., Sheveleva T. V., Pobedinskaya O. S., Uspenskaya Yu. B., Gilels A. V. Application of human placenta hydrolyzate in the treatment of insufficient endometrial proliferation. Ginekologija. 2013. V. 15. No. 3, pp. 29–33. (In Russ.)

40. *Каткова Н. Ю., Гречканев Г. О., Качалина Т. С., Купцова Е. С., Андосова Л. Д., Кучер Е. М., Черемушкина И. А., Гусева О. И.* Лечение гипопластического варианта хронического эндометрита: аргументация отказа от антибактериальной терапии. Современные технологии в медицине. 2016. Т. 8. № 4. С. 99–103.

Katkova N. Yu., Grechkanev G. O., Kachalina T. S., Kuptsova E. S., Andosova L. D., Kucher E. M., Cheremushkina I. A., Guseva O. I. Treatment hypoplastic variant of chronic endometritis: the argumentation of the rejection of antibiotic therapy. Sovremennye tehnologii v medicine. 2016. T. 8. No. 4, pp. 99–103. (In Russ.)

41. *Мотовилова Т. М., Качалина Т. С., Зиновьева О. С., Богатова М. Е., Чикалова К. И., Козлова Н. А.* Место эндометриопатии в проблеме репродуктивных неудач и варианты ее коррекции. Медицинский альманах. 2017. № 6 (51). С. 80–83.

Motovilova T. M., Kachalina T. S., Zinovieva O. S., et al. The place of endometriopathy in the problem of reproductive failures and options for its correction. Medicinskij al'manah. 2017. No. 6 (51), pp. 80–83. (In Russ.)

42. *Максимов В. А., Каримова И. М.* Возможности плацентарной медицины в восстановительном лечении. Вестник восстановительной медицины. 2018. Т. 83. № 1. С. 32–37.

Maksimov V. A., Karimova I. M. Possibilities of placental medicine in rehabilitation treatment. Vestnik vosstanovitel'noj mediciny. 2018.V. 83. No. 1, pp. 32–37. (In Russ.)

43. *Глазачев О. С., Дудник Е. Н., Загайная Е. Э.* Медикаментозная терапия пациентов с синдромом хронической усталости. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 4. С. 40–44.

Glazachev O. S., Dudnik E. N., Zagaynaya E. E. Drug therapy for patients with chronic fatigue syndrome. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2017.V. 117. No. 4, pp. 40–44. (In Russ.)

44. *Дудник Е. Н., Калита А. В., Диброва Е. А., Глазачев О. С., Судаков К. В.* Вегетативный тонус у пациентов с синдромом хронической усталости: эффекты акупунктурного введения препарата «Лаеннек». Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2008. № 4. С. 94–96.

Dudnik E. N., Kalita A. V., Dibrova E. A., Glazachev O. S., Sudakov K. V. Vegetative tone in patients with chronic fatigue syndrome: effects of acupuncture administration of Laennec. Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik. 2008. No. 4, pp. 94–96. (In Russ.)

45. *Park SB, Kim KN, Sung E, Lee SY, Shin HC.* Human Placental Extract as a Subcutaneous Injection Is Effective in Chronic Fatigue Syndrome: A Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. Biol Pharm Bull. 2016;39(5):674–9 doi.

46. *Громова О. А., Торшин И. Ю., Згода В. Г., Диброва Е. А.* Регуляторное действие пептидов Лаеннека на митохондриальные процессы. Терапия. 2017. № 7. С. 71–84.

Gromova O. A., Torshin I. Yu., Zgoda V. G., Dibrova E. A. Regulatory effect of Laenneck peptides on mitochondrial processes. Terapija. 2017. No. 7, pp. 71–84. (In Russ.)

47. *И. Торшин, О. Громова, Е. Диброва, Е. Марусич, А. Гилельс, Т. Гришина, О. Назаренко, В. Демидов, Н. Жидоморов, И. Каримова, А. Кильчевский.* Влияние препарата «ЛАЕННЕК» на маркеры старения. Эстетическая медицина, 2017.-N2.-С.157–167.

I. Torshin, O. Gromova, E. Dibrova, E. Marusich, A. Gilels, T. Grishina, O. Nazarenko, V. Demidov, N. Zhidomorov, I. Karimova, A. Kilchevsky. The effect of the drug "LAENNEK" on aging markers. Jesteticheskaja medicina, 2017. No.2, pp.157–167. (In Russ.)

48. *Леонов С. В., Марусич Е. И., Громова О. А., Торшин И. Ю., Диброва Е. А.* Антивозрастной эффект гидролизата плаценты человека: доказательный стандарт. Терапия. 2017. № 4. С. 75–83.

Leonov S. V., Marusich E. I., Gromova O. A., Torshin I. Yu., Dibrova E. A. Anti-aging effect of human placenta hydrolyzate: evidence-based standard. Terapija. 2017. No. 4, pp. 75–83. (In Russ.)

49. *Громова О. А., Торшин И. Ю., Диброва Е. А., Гилельс А. В., Демидов В. И.* Гидролизаты плаценты человека в реконструктивной терапии соединительной ткани хряща и суставов. Терапия. 2016. № 6. С. 43–53.

Gromova O. A., Torshin I. Yu., Dibrova E. A., Gilels A. V., Demidov V. I. Human placenta hydrolysates in reconstructive therapy of connective tissue of cartilage and joints. Terapija. 2016. No. 6, pp. 43–53. (In Russ.)

50. *Park KM, Cho TH.* Therapeutic effect of acupuncture point injection with placental extract in knee osteoarthritis. J Integr Med. 2017;15(2):135–141 doi.

51. *Cho TH, Park KM.* Complex regional pain syndrome type 1 relieved by acupuncture point injections with placental extract. J Acupunct Meridian Stud. 2014;7(3):155–8 doi.

52. *Chang SW, Kim JY, Kim MJ, Kim GH, Yi JK, Lee DW, Kum KY, Kim EC.* Combined effects of mineral trioxide aggregate and human placental extract on rat pulp tissue and growth, differentiation and angiogenesis in human dental pulp cells. Acta Odontol Scand. 2016;74(4):298–306 doi.

53. *Ito K, Yamada R, Matsumoto N, Imamura T.* Evaluation of fibroblast growth factor activity exerted by placental extract used as a cosmetic ingredient. J Cosmet Dermatol. 2017; J Cosmet D: 101111/jocd12434.

54. *Kwon JW, Hong SE, Kang SR, Park BY.* Effect of Human Placental Extract Treatment on Random-Pattern Skin Flap Survival in Rats. J Invest Surg. 2019 Jun;32(4):304–313. doi: 10.1080/08941939.2017.1417518.PMID: 29431531.

55. *Kwon JW, Hong SE, Kang SR, Park BY.* Effect of Human Placental Extract Treatment on Random-Pattern Skin Flap Survival in Rats. J Invest Surg. 2018; J Invest S:1–10 doi.

56. *Nagata M, Nakamura T, Hata Y, Yamaguchi S, Kaku T, Kinoshita S.* JBP485 promotes corneal epithelial wound healing. Sci Rep. 2015;5:14776 doi.

57. *Nakamura T, Hata Y, Nagata M, Yokoi N, Yamaguchi S, Kaku T, Kinoshita S.* JBP485 promotes tear and mucin secretion in ocular surface epithelia. Sci Rep. 2015;5:10248 doi.

58. *Громова О. А., Торшин И. Ю., Диброва Е. А., Керимкулова Н. В., Гилельс А. В.* Молекулярные механизмы воздействия экстрактов плаценты человека на пигментообразование кожи. Вестник эстетической медицины. 2012. Т. 11. № 3. С. 70–77.

Gromova O. A., Torshin I. Yu., Dibrova E. A., Kerimkulova N. V., Gilels A. V. Molecular mechanisms of the effect of human placenta extracts on skin pigmentation. Bulletin of aesthetic medicine. 2012. V. 11. No. 3, pp. 70–77. (In Russ.)

59. *Yamasaki M, Hasegawa S, Takahashi H, Kobayashi Y, Sakai C, Ashizawa Y, Asai Y, Kanzaki M, Fukui T.* Placental extracts induce the expression of antioxidant enzyme genes and suppress melanogenesis in B16 melanoma cells. Nat Prod Res. 2015;29(22):2103–6 doi.

60. *Kwon TR, Oh CT, Choi EJ, Park HM, Han HJ, Ji HJ, Kim BJ.* Human placental extract exerts hair growth-promoting effects through the GSK-3beta signaling pathway in human dermal papilla cells. Int J Mol Med. 2015;36(4):1088–96 doi.

61. *Hauser GA.* Placental extract injections in the treatment of loss of hair in women. Int J Tissue React. 1982;4(2):159–63.

62. *Стенько А. Г., Каримова И. М., Шматова А. А., Течиева С. Г.* Оптимизация регенераторных процессов с помощью препарата Лаеннек на основе гидролизата плаценты. Инъекционные методы в косметологии. 2015. № 2. С. 50–57.

Stenko A. G., Karimova I. M., Shmatova A. A., Techieva S. G. Optimization of regenerative processes using Laennec based on placental hydrolyzate. In'ekcionnye metody v kosmetologii. 2015. No. 2, pp. 50–57. (In Russ.)

63. *Лучина Е. Н.* Морфофункциональные изменения кожи при комбинированном применении фракционного фототермолиза и препарата «Лаеннек» для лечения рубцов. Вестник эстетической медицины. 2012. Т. 11. № 3. С. 38–45.

Luchina E. N. Morphofunctional skin changes with the combined use of fractional photothermolysis and the Laennec drug for the treatment of scars. Vestnik jesteticheskoj mediciny. 2012. V. 11. No. 3, pp. 38–45. (In Russ.)

64. *Awan KH, Patil S, Habib SR, Pejcic A, Zain RB.* Evaluation of medicinal interventions for the management of oral submucous fibrosis: a systematic review of the literature. J Contemp Dent Pract. 2014;15(6):812–817.

65. *Thakur G, Thomas S, Bhargava D, Pandey A.* Does Topical Application of Placental Extract Gel on Postoperative Fibrotomy Wound Improve Mouth Opening and Wound Healing in Patients With Oral Submucous Fibrosis? J Oral Maxillofac Surg.2015;73(7):1439e1–10 doi.

66. *Усманова И. Н., Герасимова Л. П., Кабирова М. Ф., Туйгунов М. М., Усманов И. Р., Ахметов Т. Ф., Герасимова А. А., Минякина Г. Ф., Каримова С. Р.* Способ лечения хронического воспаления тканей пародонта и слизистой оболочки с элементами гиперкератоза у лиц молодого возраста. Патент РФ 2606040 от 01.04.2015.

Usmanova I. N., Gerasimova L. P., Kabirova M. F., Tuigunov M. M., Usmanov I. R., Akhmetov T. F., Gerasimova A. A., Minyakina G. F., Karimova S. R. A method for the treatment of chronic inflammation of periodontal tissues and mucous membrane with elements of hyperkeratosis in young people. patent RF 2606040 from 04/01/2015. https://yandex.ru/patents/doc/RU2606040C2_20170110 (In Russ.)

67. *Каримова И. М., Максимов В. А., Хейло Т. С.* Влияние плацентарного препарата Лаеннек на параметры микроциркуляции в бульбарной коньюктиве, Сб. научн. работ конгресса, Карловы Вары 2019, С. 55–56.

Karimova I. M., Maksimov V. A., Heylo T. S. Influence of the placental preparation laennec on microcirculation parameters in the bulbar conjunctiva, Sat. scientific Works of the Congress, Karlovy Vary 2019, pp. 55–56. (In Russ.)

К статье

Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии (стр. 79–89)

To article

Worldwide experience of the therapeutic use of the human placental hydrolytes (p. 79–89)

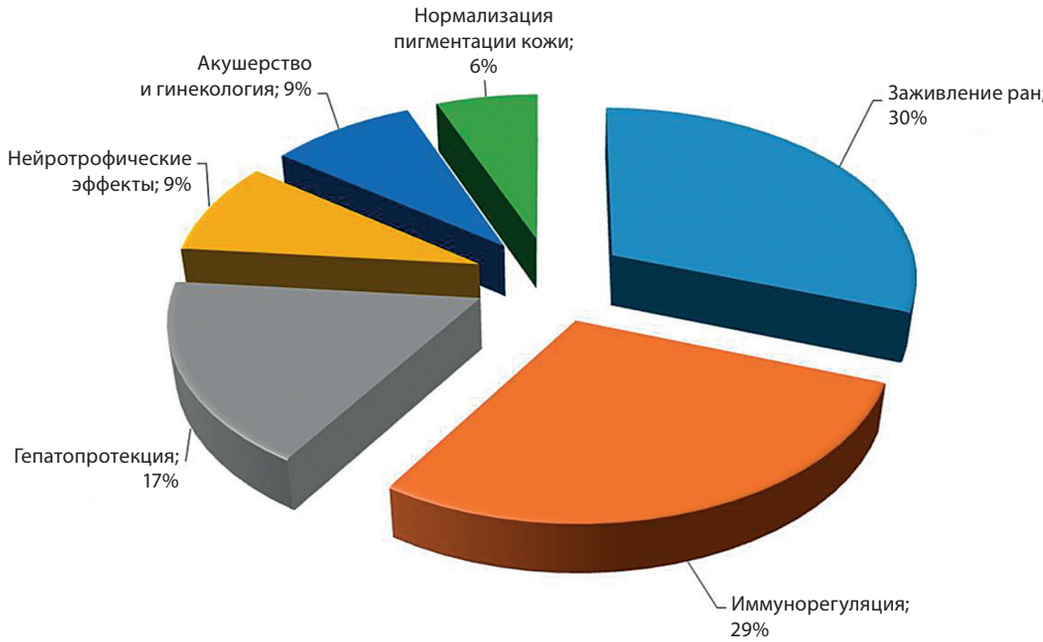


Рисунок 1.
Тематика исследований ГПЧ, представленных базах данных рецензированных публикаций PUBMED, ELIBRARY.RU, RSL.RU.

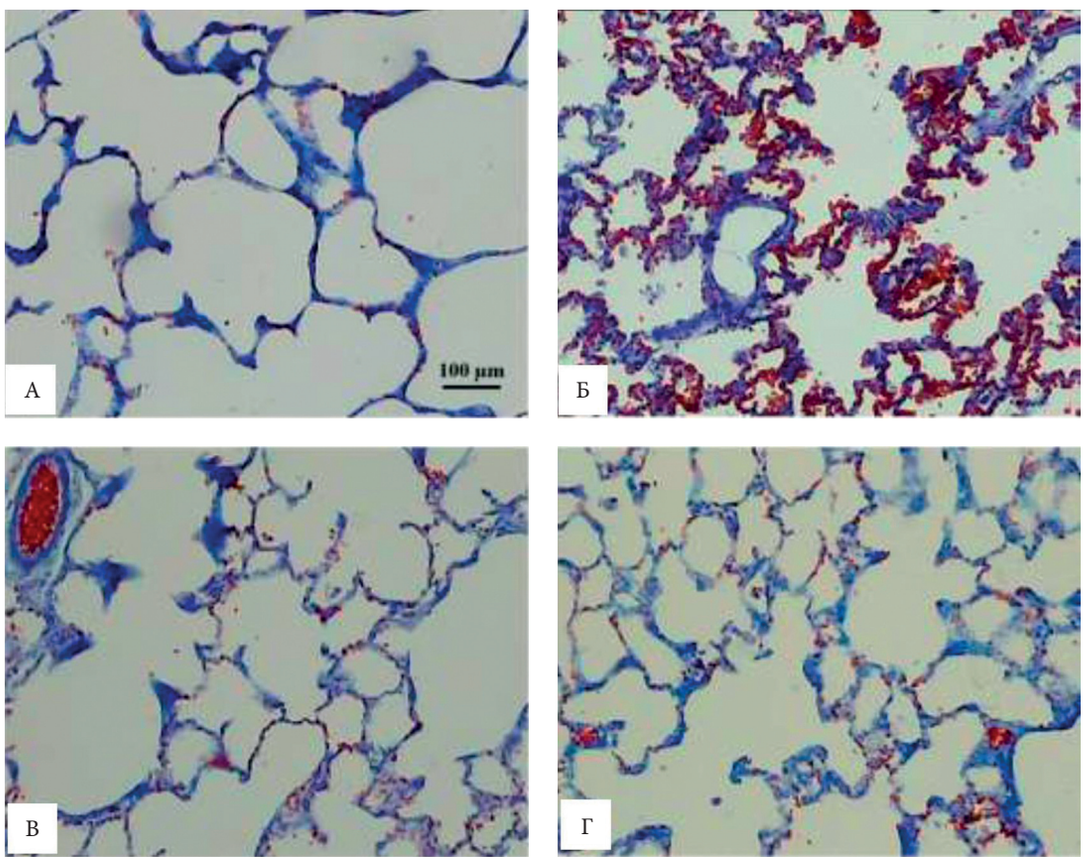


Рисунок 2.
Гистопатология легочной ткани в группах контроля (А), амиодарона (Б), ГПЧ (В) и амиодарона + ГПЧ (Г). Диффузное альвеолярное повреждение наблюдается в легких, обработанных амиодароном, характеризующихся альвеолярным и интерстициальным отеком и накоплением эритроцитов в альвеолярном пространстве. Никаких изменений не наблюдалось после лечения ГПЧ на нормальной легочной ткани (по материалам работы [28]).

Рисунок 3.
Инфильтрация эозинофилов (стрелки) в слизистой оболочке носа мышей линии BALB/c (данные [32]). (А) контроль, (Б) аллерген Derf (Dermatophagoides farinae), (В) применение ГПЧ до введения аллергена и (Г) применение ГПЧ после введения аллергена. Окраска гематоксилин/эозин, увеличение x400). (Д) Подсчёт числа эозинофилов в слизистой оболочке носа. *, P<0.05 по сравнению с группой Derf; **, P<0.05 по сравнению с контрольной группой.

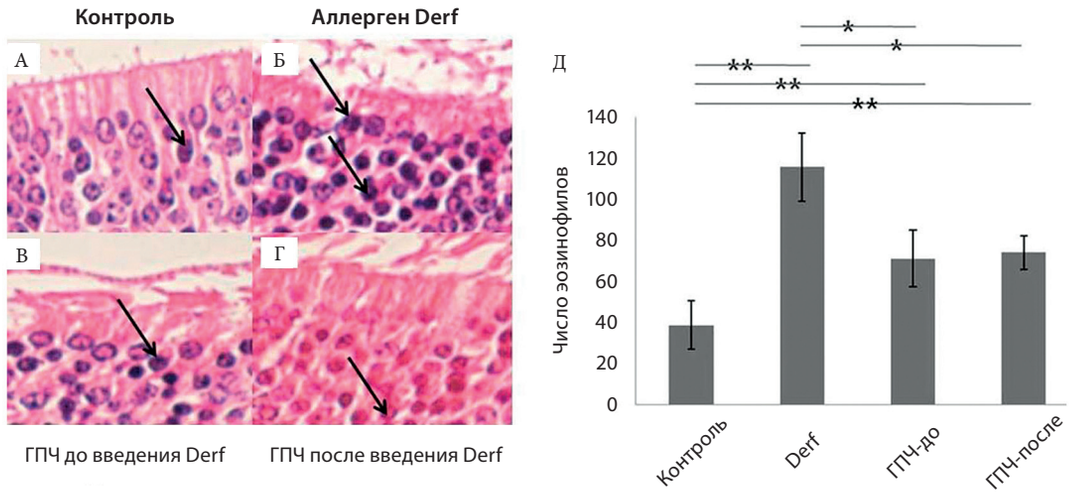
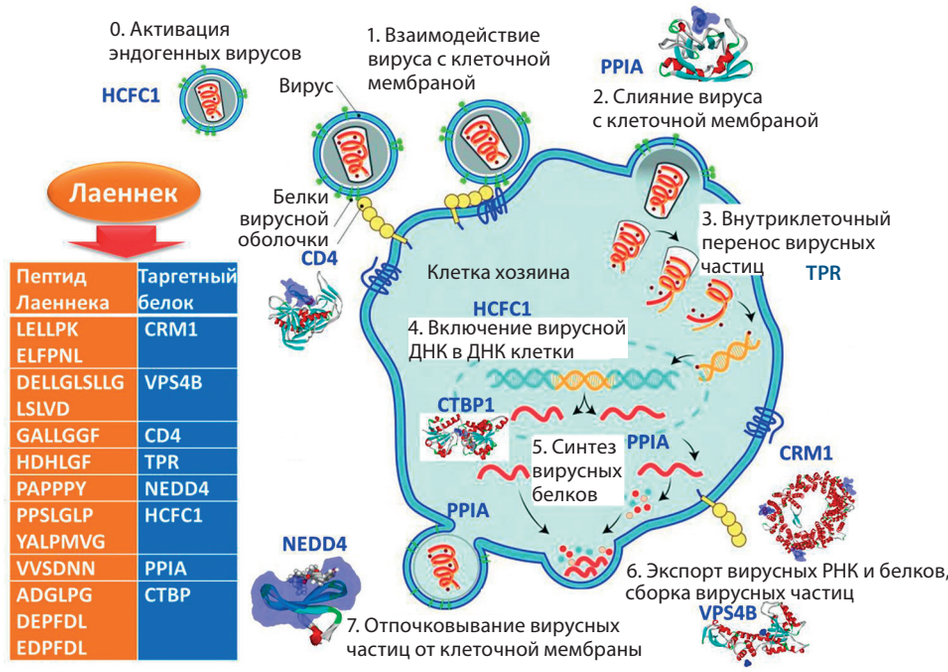
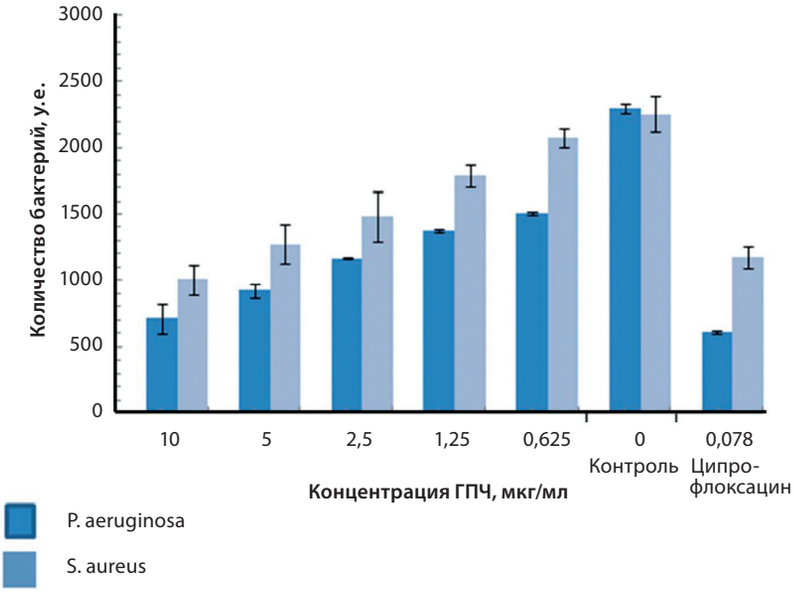


Рисунок 4.
Пептиды ПЛ, проявляющие противовирусные свойства.



Пептид Лаеннека	Таргетный белок
LELLPK ELFPNL	CRM1
DELLGLSLLG LSLVD	VPS4B
GALLGGF	CD4
HDHLGF	TPR
PAPPPY	NEDD4
PPSLGLP YALPMVG	HCFC1
VVSDNN	PPIA
ADGLPG DEPFDL EDPFDL	CTBP

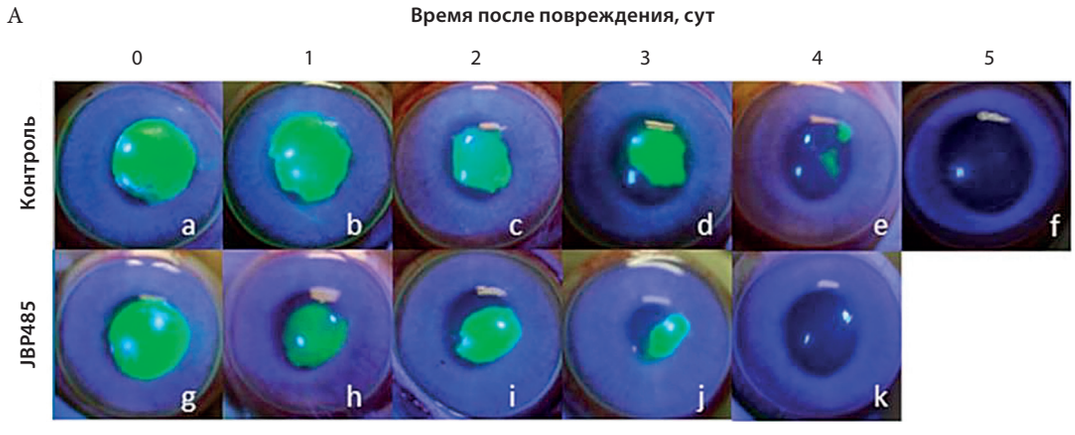
Рисунок 5.
Антибактериальные эффекты ГПЧ на различных биоплёнках (по данным [36]).



Контроль | 10 мг/кг/сут топически | 10 мг/кг/сут в/в | 40 мг/кг/сут в/в

Рисунок 6.
Внешний вид лоскутной раны (день 7 после воспроизведения модели). У животных, получавших ГПЧ в дозе 40 мг/кг/сут, отмечена наибольшая выживаемость кожного лоскута (данные работы [55]).

Рисунок 7.



Ускорение заживления эпителиальных ран роговицы при использовании пептида JBP485, найденного в составе ГПЧ (данные [56]). (А) Репрезентативные фотографии окрашенных флуоресцеином роговиц контроля и обработанных JBP485. Зоны зеленого цвета представляют собой окрашенные флуоресцеином области эпителиальных ран роговицы. В контрольной группе эпителизация повреждений роговицы осуществлялась за 5 суток, а в группе получавших JBP485 – за 4 суток. (Б) Динамика заживления эпителиальных ран роговицы при обработке пептидом JBP485. При обработке JBP485 площадь повреждения была значительно меньше, чем в контроле; статистически достоверные отличия наблюдались на день 1 ($p < 0.001$, t-тест), день 2 ($p < 0.02$), день 3 ($p < 0.02$) и день 4 ($p < 0.001$).