

Систематический анализ фармакологии стандартизированных экстрактов плаценты человека

© Богачева Т. Е.¹, Торшин И. Ю.², Громова О. А.²

¹ — ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново Российская Федерация

² — ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН» (ФИЦ ИУ РАН), Москва, Российская Федерация

Аннотация. В настоящее время продолжается изучение перспективных «биогенных стимуляторов», проявляющих патогенетические эффекты по отношению к различным заболеваниям. Первые результаты исследований пептидных «биогенных стимуляторов» на основе экстрактов плаценты человека (ЭПЧ) были получены проф. Филатовым В.П. в тридцатые годы 20-го века. В настоящее время, посредством современных методов постгеномной фармакологии (в т. ч. высокоточной масс-спектрометрии, иммуноферментного анализа и секвенирования), становится возможным получить новые данные о структуре и функциях пептидных экстрактов, что указывает на молекулярно-фармакологические механизмы их действия. Анализ пептидных фракций отдельных стандартизированных ЭПЧ и результаты клинических исследований этих ЭПЧ указывают на широкий спектр клинических применений ЭПЧ: (1) заболевания печени; (2) вирусные заболевания — COVID-19 и др.; (3) заболевания, сопровождающиеся перегрузкой железом и гиперферритинемией; (4) синдром хронической усталости; (5) заболевания кожи; (6) патологии суставов; (7) ускорение заживления ран; (8) заболевания, связанные с женской репродуктивной сферой.

Ключевые слова: фармакология пептидов плаценты; Лаеннек; анализ публикаций; болезни печени; регенерация; протеомные исследования

Для цитирования:

Богачева Т. Е., Торшин И. Ю., Громова О. А. Систематический анализ фармакологии стандартизированных экстрактов плаценты человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(4):3–14. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-3-14>

Поступила: 24.10.2023. **В доработанном виде:** 04.11.2023. **Принята к печати:** 14.11.2023. **Опубликована:** 30.12.2023.

Systematic analysis of the pharmacology of standardized extracts of human placenta

© Tatiana E. Bogacheva¹, Ivan Yu. Torshin², Olga A. Gromova²

¹ — FSBEI HE "Ivanovo State Medical Academy" MOH Russia, Ivanovo, Russian Federation

² — FRC "Computer Science and Control" RAS, Moscow, Russian Federation

Abstract. Currently, the study of promising "biogenic stimulants" that exhibit pathogenetic effects in relation to various diseases continues. The first results of studies of peptide "biogenic stimulants" based on human placenta extracts (HPE) were obtained by Prof. Filatov VP in the thirties of the 20th century. Currently, through modern methods of postgenomic pharmacology (including high-precision mass spectrometry, enzyme-linked immunosorbent assay and sequencing), it becomes possible to obtain new data on the structure and functions of peptide extracts, which indicates the molecular pharmacological mechanisms of their action. Analysis of peptide fractions of individual standardized ENPs and the results of clinical studies of these ENPs indicate a wide range of clinical applications of ENPs: (1) liver diseases; (2) viral diseases — COVID-19, etc.; (3) diseases accompanied by iron overload and hyperferritinemia; (4) chronic fatigue syndrome; (5) skin diseases; (6) joint pathologies; (7) acceleration of wound healing; (8) diseases associated with the female reproductive system.

Keywords: pharmacology of placental peptides; Laennec; analysis of publications; liver diseases; regeneration; proteomic studies

For citations:

Bogacheva TE, Torshin IYu, Gromova OA. Systematic analysis of the pharmacology of standardized extracts of human placenta. *Farmakokinetika i farmakodinamika* = *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(4):3–14. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-3-14>

Received: 24.10.2023. **Revision received:** 04.11.2023. **Accepted:** 14.11.2023. **Published:** 30.12.2023.

Введение / Introduction

Профессор Филатов В.П. — основоположник изучения многокомпонентных пептид-содержащих экстрактов природного происхождения, т. е. «биогенных стимуляторов». В работах Филатова В. П. показано, что биогенные стимуляторы могут быть получены из тканей в виде стерилизованных водных экстрактов, содержат дикарбоновые кислоты, гормоны, пептиды, ферменты, действуют на весь организм «в целом» и одновременно проявляют более специфическое воздействие на активность определённых ферментов в биологических тестах [1, 2]. В рамках данного научного направления были разработаны ноотропные препараты кортексин (экстракт пептидов мозга крупного рогатого скота), церебролизин (экстракт мозга свиней), цере-

бромедин (экстракт тканей мозга телят и молодых свиней), тималин (экстракт вилочковой железы крупного рогатого скота), солкосерил и актовегин (экстракты крови), раверон (на основе экстрактов предстательной железы), экстракты плаценты человека (ЭПЧ) и др.

Получение эффективных и безопасных полипептидных препаратов из природного сырья стало возможным после стандартизации состава экстрактов при использовании методов современной биохимии, молекулярной биологии, постгеномной фармакологии (транскриптомика, протеомика, метаболомика) и обработки собираемых данных посредством методов интеллектуального анализа данных, развиваемых в математической школе академика РАН Журавлёва Ю.И. (см. ресурсы www.bigdata-mining.ru и www.pharmacoinformatics.ru). Результаты подобных

исследований, включающих анализы пептидного, аминокислотного [3, 4], микроэлементного и витаминного аспектов состава ЭПЧ [5], позволили получить фундаментальные данные о составе полипептидных препаратов ЭПЧ.

Результаты клинических исследований стандартизированного ЭПЧ указывают на широкий спектр применений: полипептидная терапия заболеваний печени, вирусные заболевания (COVID-19 и др.), заболевания, сопровождающиеся перегрузкой железом и гиперферритинемией, повышение адаптационных резервов организма, терапия заболеваний кожи и суставов, а также применение препаратов ЭПЧ в лечении заболеваний, связанных с репродуктивной сферой [6].

В настоящей статье систематизированы результаты фундаментальных и клинических исследований ЭПЧ. В анализируемый массив литературы вошли 5476 публикаций, найденных в базе данных PUBMED по запросу «(placenta extract*) OR (placental extract*) OR (placenta* hydrolysate*)». Анализ данного массива научных публикаций был проведен с использованием современных подходов к машинному обучению, развиваемых в рамках топологического подхода к распознаванию [7].

Лечение заболеваний печени / Treatment of liver diseases

Стандартизированные ЭПЧ оказывают комплексное регенераторное воздействие на структуру и функцию печени и применяются для лечения стеатогепатитов [8], вирусных заболеваний печени [9], для улучшения моторной функции билиарного тракта. ЭПЧ способствуют развитию цитопротективного эффекта, восстановлению текучести мембран гепатоцитов, стимулируют процессы желчеобразования и желчеотделения, нормализуют моторику сфинктеров и моторику желчного пузыря [10]. ЭПЧ улучшают эффективность противовирусной терапии хронических гепатитов в стадии цирроза и устраняют резистентность к противовирусным препаратам, снижая их побочные эффекты (гипертермия, мышечная слабость, панцитопения) [11, 12].

Гепатопротекторные эффекты ЭПЧ связаны с компонентами препарата, в т. ч. биологически активными фрагментами фактора роста гепатоцитов (HGF, стимулирует деление гепатоцитов и оказывает фибринолитическое воздействие на соединительную ткань), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1, осуществляет эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма, стимулирует регенерацию клеток, блокирует развитие апоптоза, снижает инсулинорезистентность).

Аминокислоты, входящие в состав Лаеннек: валин, лейцин, изолейцин, метионин, треонин, фенилаланин, выступают в роли гепатопротекторов. Являясь

структурными компонентами печени, аминокислоты модулируют её деятельность, нормализуют синтез белков и нуклеотидов, препятствуют отложению жиров, снижают показатели ЛПНП, триглицеридов, коэффициента атерогенности, способствуют нормализации процесса обмена аммиачных соединений [11–13]. Напомним, что аммиак индуцирует окислительный стресс, эндотериальную дисфункцию, апоптоз гепатоцитов, активирует звездчатые клетки, способствуя прогрессированию фиброза печени и портальной гипертензии. Нормализация уровня аммиака крови имеет важное клиническое значение в терапии НАЖБП и НАСГ, способствуя снижению риска фиброза печени [14].

Пептиды в составе ЭПЧ Лаеннек поддерживают инозитолфосфат-зависимые сигнальные пути регенерации гепатоцитов, активируют таргетные белки RARA, AMPK; ингибируют таргетные белки Notch1, GSK-3, PAK1 и TLR4 [9], способствуют торможению апоптоза клеток в условиях хронического воспаления за счёт активации антиапоптотического белка Bcl-2, ингибирования MAP-киназ, активации NF-KB. Противовоспалительный механизм ЭПЧ связан с нормализацией уровней провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α , и значительным снижением активности АСТ, АЛТ [3, 4].

Комплексное антиапоптотическое, фибринолитическое, антиоксидантное воздействие препарата способствует снижению воспалительного процесса в ткани печени, предотвращая прогрессирование фиброза печени, что было подтверждено в клиническом исследовании. Курсовое применение ЭПЧ (по 6 мл внутривенно 3 раза в неделю, затем по 6 мл внутримышечно 1 раз в 10 дней до 24 недель) у пациентов со стеатогепатитами смешанной этиологии с наличием биохимической активности, ожирением, дислипидемией, инсулинорезистентностью, имеющих стеатоз печени и фиброз печени не менее 1 стадии (определялся на фибросканировании печени), вызвало достоверные изменения ($p < 0,05$) по оцениваемым параметрам: снижение активности воспалительного процесса: АЛТ — 21 %, АСТ — 24 %, СРБ — 21 %; синдрома холестаза ГГТП — 26 %; индекс инсулинорезистентности — 13 %; коррекция дислипидемии ЛПНП — 17 %, триглицериды — 17 %, КА — 18 %; стеатоз печени — 20 %. Регресс клинической симптоматики, синдрома цитолиза и холестаза при лечении хронических диффузных заболеваниях печени сохранялся после окончания терапии [15].

Экспериментальные исследования токсического поражения печени крыс тетрахлоруглеродом (модель НАЖБП без фиброза, используемая для оценки эффектов препарата Лаеннек для защиты печени от ожирения, включала введение гепатотоксина тетрахлоруглерода CCl₄ подкожно в течение 4 последовательных дней в дозе 0,2 мл/кг, после чего животным вводили ЭПЧ подкожно в течение 5 последовательных дней

в дозе 3,6 мл/кг; модель НАЖБП с фиброзом включала введение 1 мл/кг СС14 подкожно 2 раза в неделю, 12 недель, затем вводили Лаеннек в дозе 3,6 мл/кг в течение 5 недель, 3 раза в неделю) показали нормализацию размеров печени, липидного обмена (в т. ч. общего холестерина) и торможение развития фибротических изменений ткани печени при отсутствии каких-либо неблагоприятных эффектов (на центральную нервную систему, функцию дыхания, артериальное давление, работу сердца) терапии ЭПЧ по сравнению с группой контроля. Гепатопротекторный эффект развился через 2 недели и сохранялся через 6 недель после прекращения введения ЭПЧ [16].

В контролируемом исследовании пациентов с НАЖБП в форме ранней стадии (фиброз отсутствует или незначительный) применение ЭПЧ (в дозе 2 мл/сут внутримышечно, курс 20 инъекций) приводило к достоверному улучшению клинической картины НАЖБП (снижение ощущений вздутия и боли в области печени, усталости, улучшение аппетита) на фоне нормализации биохимических показателей дисфункции печени (АСТ, АЛТ, ГГТ) по сравнению с группой контроля (пациенты с НАЖБП в форме ранней стадии, не получающие ЭПЧ). При этом наибольший эффект терапии развивался к концу второй недели терапии ЭПЧ (снижение уровней АСТ — на 58 ± 4 Ед/л, АЛТ — на 32 ± 6 Ед/л, ГГТ — на 202 ± 21 МЕ/л во всех случаях). Однако уже к концу 1-й недели в группе, получавших ЭПЧ, зарегистрировано достоверное снижение уровней АСТ, АЛТ и ГГТ. На момент окончания исследования (3-я неделя) снижение концентраций в сторону интервала нормы было ещё более выражено для всех трёх биомаркеров [16].

В контролируемом исследовании в группе терапии больные с НАЖБП и с циррозом печени получали стандартизированный ЭПЧ ежедневно внутривенно 5 раз в неделю в течение 2 недель (две ампулы — 4 мл препарата смешивались с 500 мл 5 % раствора глюкозы, весь объём раствора вводился путём внутривенной капельной инфузии через локтевую вену в течение 1,5–2 ч.) Затем больные наблюдались в течение ещё 1 недели (40 мл на курс). К концу 1-й недели терапии в группе получавших ЭПЧ зарегистрировано существенное снижение уровней АСТ (-35 Ед/л), АЛТ (-45 Ед/л) и ГГТ (-23 Ед/л), а через 3 нед. результаты были ещё более выраженными. Субъективная симптоматика НАЖБП (утомляемость, анорексия, вздутие живота, запор, тошнота и боль в подреберье) улучшилась через 2–3 нед. наблюдения. На момент окончания исследования (3-я неделя) снижение концентраций в сторону интервала нормы было ещё более выражено для всех трёх биомаркеров. Нежелательных явлений зарегистрировано не было [17].

В клинических исследованиях показано влияние ЭПЧ на моторную функцию билиарного тракта у пациентов с жировой дистрофией печени [10]. Лечение ЭПЧ пациентов с жировым гепатитом, не откликаясь

шихся на модификацию диеты и других факторов образа жизни, приводило к значительному снижению уровней АСТ, АЛТ и к улучшению гистологической картины печени [18].

ЭПЧ снижал гепатотоксическое действие метотрексата в эксперименте. В течение 2 недель животным (крысы) вводили метотрексат внутрь в дозе 5 мг/кг. Опытной группе вводили инъекции ЭПЧ внутривентально в дозе 10 мг/кг, животные контрольной группы не получали инъекций ЭПЧ. У животных, получавших метотрексат, отмечены достоверно ($p < 0,01$) повышенные уровни ферментов печени: АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина, общего холестерина и уровней триглицеридов. Введение ЭПЧ достоверно снижало повышенные уровни АСТ, АЛТ, ($p < 0,001$). Кроме того, введение ЭПЧ снижало уровень МД, повышало уровень антиоксиданта глутатиона и активность антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в печени. Высокий уровень провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-10, вызванный приёмом метотрексата, снижался в группе животных, принимающих ЭПЧ. Гистопатологические исследования показали, что метотрексат вызывает выраженные повреждения структуры клеток и провоспалительные повреждения структуры тканей печени, тогда как введение ЭПЧ вызывало снижение этих нарушений (рис. 1) [19].

Установлен эффект снижения апоптоза гепатоцитов при применении ЭПЧ у крыс при поражении печени, вызванном бактериальными липополисахаридами (ЛПС). Животным вводили ЛПС (15 мг/кг), D-галактозамин (D-GalN из расчёта 700 мг/кг) совместно с ЭПЧ в разной дозе (1,2; 2,4 и 3,6 мл/кг) либо без ЭПЧ (контроль). При введении ЛПС у животных наблюдаются выраженные проявления апоптоза гепатоцитов, поражение области дольки, содержащей раздутые гепатоциты, и гепатоциты, увеличенные жировыми вакуолями. По сравнению с контролем, применение ЭПЧ снижало повреждаемость клеток печени от апоптоза, приводя к снижению показателей АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ИЛ-6 и ФНО- α при одновременном повышении уровня внутриядерного антигена пролиферирующих клеток (белок PCNA). ЭПЧ стимулировал экспрессию антиоксидантных ферментов СОД1/СОД2, глутатионпероксидазы и каталазы, что вызвало уменьшение содержания активных форм кислорода в цитозоле и в митохондриях. PCNA-положительные клетки были достоверно менее многочисленны в группе, получавшей D-GalN/ЛПС, чем в контрольной группе; добавление ЭПЧ приводило к значительной сверхэкспрессии PCNA в печени по сравнению с лечением только D-GalN/ЛПС. В группе, получавшей только D-GalN/ЛПС, TUNEL-положительных клеток было больше по сравнению с контрольной группой. Однако индукция апоптоза с помощью D-GalN/ЛПС была дополнительно снижена в группах, получавших 1,2; 2,4 и 3,6 мл/кг ЭПЧ (рис. 2) [20].

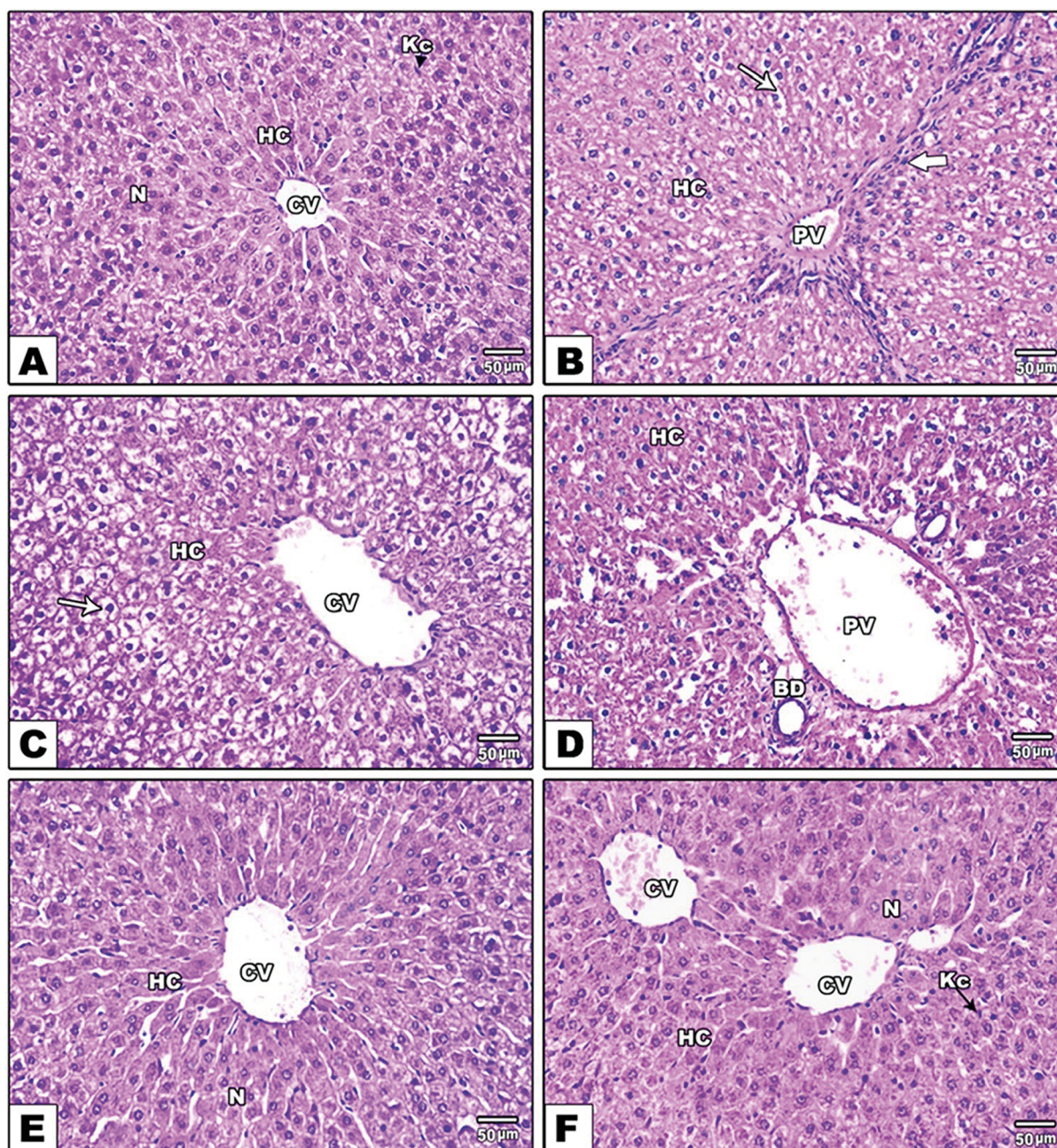


Рис. 1. Гистопатологический анализ влияния ЭПЧ на гепатотоксичность, вызванную метотрексатом у крыс. Увеличение $\times 200$. А — Неповреждённый контроль, показывающий нормальную гистологическую архитектуру гепатоцитов (HC); центральная вена (CV); и ячейка Купфера (Kc). В, С, D — Группа крыс обработанных метотрексатом, демонстрирующая гепатоциты (HC) с цитоплазматической вакуолизацией (тонкая стрелка); дилатация центральной вены (CV) и воротной вены (PV); воспалительные лейкоцитарные инфильтраты (толстая стрелка); и гиперплазия желчных протоков (Bd). Е — Крысы, получавшие как метотрексат, так и ЭПЧ показали гепатоциты (HC) с нормальными ядрами (N) и центральной веной (CV). F — Крысы, получавшие ЭПЧ, показали нормальные гепатоциты (HC) с круглыми базофильными ядрами (N) и нормальные клетки Купфера (Kc)

Fig. 1. Histopathological analysis of the effect of EPC on hepatotoxicity caused by methotrexate in rats. Magnification $\times 200$. A — Intact control showing normal histological architecture of hepatocytes (HC); central vein (CV); and Kupfer cell (Kc). B, C, D — Group treated with methotrexate, demonstrating hepatocytes (HC) with cytoplasmic vacuolation (thin arrow); dilation of the central vein (CV) and portal vein (PV); inflammatory leukocyte infiltrates (thick arrow); and bile duct hyperplasia (Bd). E — Rats treated with both methotrexate and EPC showed hepatocytes (HC) with normal nuclei (N) and central vein (CV). F — Rats treated with EPC showed normal hepatocytes (HC) with round basophilic nuclei (N) and normal Kupfer cells (Kc)

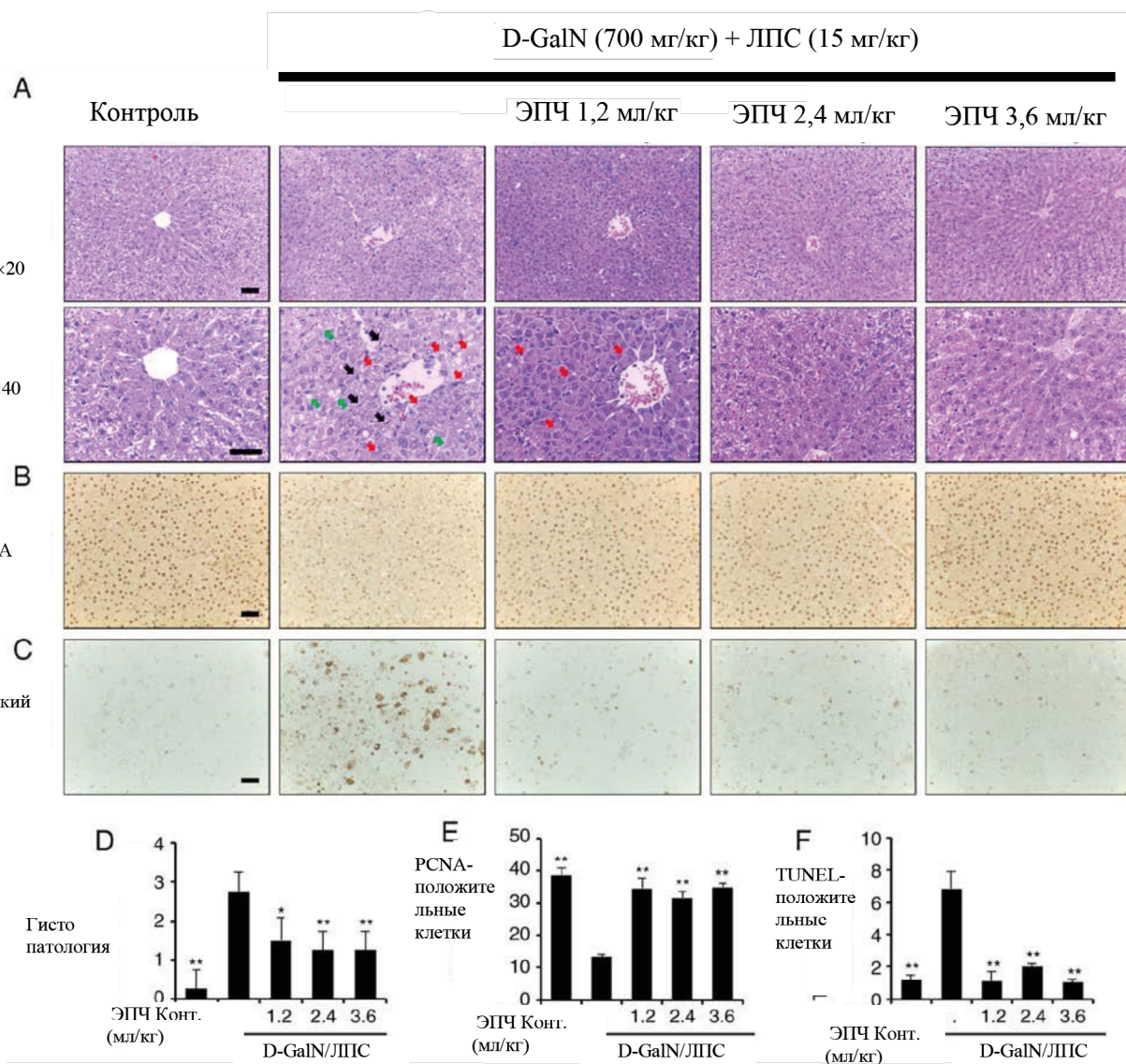


Рис. 2. Влияние лечения ЭПЧ на острую печёночную недостаточность, вызванную D-GalN/ЛПС, при дегенерации тканей и апоптозе. (A) Гистопатологическое окрашивание. Верхняя панель (увеличение×20), нижняя панель (увеличение×40). Масштабная линейка = 100 мкм. Стрелки указывают апоптотические гепатоциты (чёрные), сильно поражённую область дольки, содержащую раздутые гепатоциты (красные) и гепатоциты, увеличенные жировыми вакуолями (зелёные). (B) Изображения, показывающие окрашивание PCNA. Масштабная линейка 100 мкм. (C) Апоптотический ответ на D-GalN/ЛПС в ткани печени крыс исследовали с помощью окрашивания TUNEL. Масштабная линейка = 100 мкм. (D) Окрашенные срезы оценивали по гистопатологии с использованием 4-балльной шкалы (0–3), где 0, 1, 2 и 3 означают отсутствие повреждений, лёгкое повреждение, среднее повреждение и серьёзное повреждение, соответственно. (E) PCNA-положительные клетки. (F) TUNEL-положительные клетки.

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с группой D-GalN/ЛПС. ЭПЧ — экстракт плаценты человека; D-GalN — D-галактозамин; ЛПС — липополисахарид; PCNA — ядерный антиген пролиферирующих клеток [20].

Notes: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ compared to the D-GalN/LPS group. EPC — human placenta extract; D-GalN — D-galactosamine; LPS — lipopolysaccharide; PCNA — nuclear antigen of proliferating cells [20].

В эксперименте у животных с моделью НАСГ (мыши линии dB/dB, для которых характерно ожирение и инсулинорезистентность, вызванная дефицитом метионина и холина) отмечено развитие атрофии печени с фиброзом синусов печени. Стандартизированный ЭПЧ снижал фиброз печени у мышей. ЭПЧ дозозависимо снижал периваскулярный фиброз и экспрессию профибротических генов *Acta2* (актин), *Colla1* (коллаген) и *Tgfb1* (трансформирующий фактор роста) в звёздчатых клетках печени, также ингибируя сигнальный каскад Smad-белков (передача сигналов от рецептора *Tgfb1*). ЭПЧ повышал экспрессию генов, кодирующих антиоксидантные ферменты каталазу (ген *Cat*), СОД1 (ген *Sod1*), хинон редуктазу (ген *Nqo1*), гемоксидазу (ген *Hmox1*). Также ЭПЧ повысил экспрессию гена транскрипционного фактора *NRF2*, регулирующего гены антиоксидантного ответа [21]. Применение ЭПЧ в модели неалкогольного стеатогепатита также снижает уровни ФНО- α и металлопротеиназы-9, повышая экспрессию синтазы азота и антиапоптотических факторов *bcl-2* и *bcl-xL* [22].

Об использовании ЭПЧ для протекции других внутренних органов / About the use of HRP for the protection of other internal organs

Стандартизированные ЭПЧ вызывают протективные эффекты в лёгких, почках, сердце, мозге, мышцах и других органах. Известно, что введение ЭПЧ уменьшало структурные изменения лёгких, вызванные амиодароном [23], показало протекторное действие на сердце на модели адреналинового повреждения [24], снижало гипертрофию и фиброз тканей сердца на модели кахексии [25], может способствовать снижению саркопении [26], нейропротекции [27] и защите органов от гемосидероза [28].

Основной гормон гомеостаза железа — гепсидин, определяющий содержание ферритина, который синтезируется в печени и отвечает за всасывание, транспортировку, биотрансформацию, депонирование железа в организме. При хронических заболеваниях печени на фоне системного воспалительного

ответа увеличение уровня гепсидина и ферритина способствует ПОЛ биологических мембран и цитотоксическому эффекту, токсическому повреждению белков и аминокислот. В составе ЭПЧ определены 19 пептидов, важных для регулировки гомеостаза железа. Регулируя уровни гепсидина, снижается синтез ферритина, одновременно с противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами эти пептиды способствуют устранению нарушений обмена железа [29]. В эксперименте применение ЭПЧ на модели хронической перегрузки железом у крыс, которая была воспроизведена двухмесячным приёмом FeSO_4 или полимальтозного железа, вызывало снижение повреждения клеток печени и увеличение элиминации гемосидероза — избыточных отложений неорганического железа в печени, почках и головном мозге [28].

В эксперименте показано влияние стандартизированного ЭПЧ на обмен железа у мышей линии C57BL/6 с моделью перегрузки железом, вызванной диетой с дефицитом метионина и холина на фоне повышенного содержания железа в пище (2 % вместо ~0,00001 %). У животных через 7 дней приёма диеты с избытком железа наблюдается гемосидероз вокруг воротной вены печени, что связано с повышением уровня гепсидина в сыворотке (который ускоряет выведение железа из организма), накопление активированных макрофагов в синусах печени, повышенная экспрессия в печени генов, связанных с воспалением и окислительным стрессом. Применение ЭПЧ привело к уменьшению отложения железа в печени и повышению экскреции железа с желчью, снижению накопления активированных макрофагов, воспаления и окислительного стресса [30].

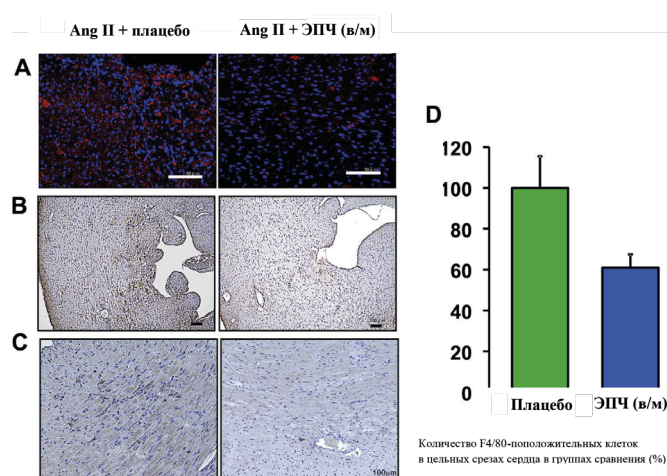
Введение ЭПЧ подавляет гипертрофию и фиброз тканей сердца на модели кахексии у мышей, индуцированной ангиотензином II (*Ang II*) в течение 7 суток. ЭПЧ не изменял массу тела, процент жировых отложений, мышечную массу тела без какого-либо воздействия на количество потребляемой пищи. Применение *Ang II* вызывало гипертрофию и фиброз сердца, а ЭПЧ подавлял эти эффекты, снижая воспаления и окислительный стресс в митохондриях (рис. 3) [25].

Рис. 3. Влияние ЭПЧ на инфильтрацию воспалительными клетками сердца

Fig. 3. The effect of EPF on infiltration by inflammatory cells of the heart

Примечания: Иммуноокрашивание маркеров воспалительных клеток в срезах левого желудочка мышей, которым в течение 7 дней вводили *Ang II*, с ЭПЧ и без него. А) CD45 (пан лейкоцитарный маркер). В) F4/80 (маркер макрофагов). С) CD3 (маркер Т-клеток). Шкала 100 мкм. Д) Относительное число F4/80-положительных клеток. Подсчитывали количество F4/80-положительных клеток в целых срезах сердца. Количество клеток в группе *AngII* + физ. р-р было присвоено значение 100 %.

Notes: Immunocoloration of inflammatory cell markers in sections of the left ventricle of mice that were injected with *Ang II* for 7 days, with and without EPF. A) CD45 (pan leukocyte marker). B) F4/80 (macrophage marker). C) CD3 (T-cell marker). Scale of 100 microns. D) The relative number of F4/80-positive cells. The number of F4/80-positive cells in whole sections of the heart was calculated. The number of cells in the *AngII* + phys.r-r group was assigned a value of 100 %.



В экспериментах на культурах эндотелиоцитов (линии HUVEC и EA.hy926) было показано, что добавление экстракта плаценты свиней снижает нарушения функции эндотелиоцитов, вызванные высоким содержанием глюкозы. Под воздействием экстракта отмечено значительное увеличение жизнеспособности и миграции клеток в условиях глюкозного стресса, связанное с уменьшением расщепления каспазы-9 и каспазы-3, повышением уровня антиапоптотического белка Bcl-2 и с восстановлением активации каскадов PI3K/Akt/ERK1/2 [31].

Антиоксидантное действие стандартизированного ЭПЧ исследовано на клеточной модели саркопении. Мышечные клетки линии C2C12, предварительно обработанные H_2O_2 , достоверно увеличивали жизнеспособность при добавлении ЭПЧ (+15 %). ЭПЧ восстанавливал морфологию миоцитов до состояния клеток, культивируемых в нормальных условиях. Сниженная гибель миоцитов при добавлении ЭПЧ была связана со снижением экспрессии миостатина — белка, который подавляет рост и дифференцировку мышечной ткани [26].

При воздействии на культуру первичных культивируемых кортикальных нейронов, обработанных амилоидным белком, стандартизированный экстракт плаценты лошади (JBP-F-02) усиливал нейрогенез, дозозависимо увеличивая количество нервных стволовых клеток и длину дендритов [32].

Стандартизированный ЭПЧ ослаблял неврологические симптомы в экспериментальном рассеянном склерозе на модели аутоиммунного энцефаломиелита (АИЭ), вызванного инъекцией гликопротеина миелиновых олигодендроцитов MOG. Лечение ЭПЧ начинали с 4-го дня после инъекции MOG путём внутрибрюшинного введения 0,2 мг/кг ЭПЧ (через день, 4 нед.). Введение ЭПЧ достоверно снижало среднее значение балла клинической тяжести течения АИЭ у мышей, уменьшало системное воспаление и ослабляло демиелинизацию. Концентрация ИЛ-23 (активирует провоспалительные Т-клетки типа Th17) достоверно снижалась в сыворотке крови, а концентрация ИЛ-27 (поддерживает баланс провоспалительных и противовоспалительных процессов) достоверно увеличивалась [27].

Воздействие ЭПЧ на заживление ран и состояние кожи / The effect of HRP on wound healing and skin condition

Пептиды, входящие в состав стандартизированных ЭПЧ, вызывают стимуляцию рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR), что определяет его регенераторные эффекты [33]. При применении ЭПЧ в эксперименте были получены данные по улучшению ранозаживления в модели лоскутной раны [34], эпителизации ран роговицы [35], нормализации пигментации кожи [36]. ЭПЧ также способствует нормализации

роста волос [37]. В клинической практике возможны перспективы применения ЭПЧ для лечения рубцовых изменений кожи [38] и при диффузной алопеции у женщин в послеродовой период [39]. ЭПЧ применяются для лечения подслизистого фиброза полости рта [40]. Разработан способ лечения хронического воспаления при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки рта с элементами гиперкератоза [41].

Антистрессовые эффекты / Anti-stress effects

Перспективными являются использования ЭПЧ при реабилитации и лечении пациентов с синдромом хронической усталости, т. к. специфические пептиды в составе ЭПЧ вызывают модуляцию функции митохондрий [42, 43]. Кроме того, на модельном организме *Caenorhabditis elegans* условиях теплового, токсического и оксидативного стресса было показано, что добавление ЭПЧ увеличивало продолжительность жизни *Caenorhabditis elegans* на 92 % по сравнению с контролем (геропротекция) [44, 45]. Геропротекторные эффекты ЭПЧ связаны с наличием в его составе фрагментов проэнкефалина А и пептидов — ингибиторов таргетных белков CDK1, IKKB, mTOR [46]. Эти эффекты ЭПЧ могут быть полезны в терапии синдрома хронической усталости.

Лечение заболеваний суставов и костной ткани / Treatment of diseases of joints and bone tissue

В эксперименте показано влияние стандартизированного ЭПЧ Лаеннек на заживление связок у крыс ($n = 99$). ЭПЧ поддерживал количество активированных макрофагов, аналогичное интактной группе. В результате применения ЭПЧ отмечены более низкие уровни дегенеративных изменений через 4 недели после лечения, повышенная экспрессия коллагена I типа и теномодулина в хондроцитах ($p < 0,05$) [47]. Интересно также отметить, что ЭПЧ поддерживает дифференциацию и ангиогенез в ткани пульпы зубов, способствуя образованию дентина, одонтобластических слоев и дентинальных канальцев [48].

Результаты экспериментальных исследований препаратов на основе ЭПЧ показывают перспективность их применения в терапии остеоартрита. Например, показан эффект инъекций ЭПЧ у пациентов с остеоартритом коленного сустава: после 5-недельного курса лечения ЭПЧ состояние пациентов улучшалось по шкале Келлгрена—Лоуренса на фоне снижения отёчности коленного сустава [49].

О применении ЭПЧ в терапии atopического дерматита / About the use of EPC in the treatment of atopic dermatitis

В многочисленных исследованиях показана эффективность использования стандартизированных ЭПЧ atopического дерматита (АтД). Наличие в составе

ЭПЧ пептидов с противовоспалительным действием (фрагменты проэнкефалина, пептиды—ингибиторы каскада NF- κ B) и высокая степень стандартизации и очистки от примесей [4–6] (которые могут вызывать аллергические реакции) указывают на перспективность использования стандартизированных ЭПЧ в терапии аллергии и атопического дерматита (АтД). Например, применение ЭПЧ Лаеннек в комплексной терапии АтД у пациентов 18–52 лет приводило к выраженному уменьшению основных клинических симптомов АтД по шкалам SCORAD и IGA по сравнению с применением стандартной терапии [50].

Антибактериальные и противовирусные свойства ЭПЧ / Antibacterial and antiviral properties of EPC

Анализ ЭПЧ позволил выделить 14 пептидов, характеризующихся потенциальным противовирусным действием на всех стадиях жизненного цикла вирусов. Пептиды ЭПЧ 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 STBP1), созревание вириона (ингибирование белков CRM1, VPS4B, TPR, пролин изомеразы), отпочковывание вирусных частиц от клеточной мембраны (ингибирование белка NEDD4) [51].

Показана эффективность стандартизированных ЭПЧ в терапии генитальной рецидивирующей герпесвирусной инфекции 1-го и 2-го типов. Дополнение терапии ацикловиром ЭПЧ приводило к снижению длительности проявления повышенной температуры тела, озноба, головной боли, зуда и жжения [52].

Показано прямое противовирусное действие ЭПЧ Лаеннек против SARS-CoV-2. В эксперименте *in vitro* ЭПЧ дозозависимо ослаблял репликацию вируса в культуре клеток линии Vero (клетки инфицировали SARS-CoV-2 и далее культивировали с ЭПЧ в течение 72 часов). В эксперименте *in vivo* на хорьках применение ЭПЧ приводило к снижению потерь массы тела и количества вирусов в смывах из носа, в носовых раковинах и в лёгких. ЭПЧ усиливал экспрессию генов интерферонов I и II типа, что указывает на системную противовирусную эффективность ЭПЧ [53].

ЭПЧ эффективен для лечения пациентов с тяжёлым течением COVID-19 на фоне гиперферритинемии. Как известно, гиперферритинемия при COVID-19 ассоциирована с дисфункцией печени и с повышенным риском т. н. цитокинового шторма. Применение ЭПЧ (6 мл на 350 мл 0,9 % р-ра NaCl, внутривенно капельно первые 3 дня, с 4 дня — 6 мл на 250 мл 0,9 % р-ра NaCl) у пациентов 39–86 лет с длительным, застойным течением COVID-19 приводило к положительной клинической динамике: снижению уровней ферритина (у мужчин на — 282 мкг/л, у женщин на — 80 мкг/л, $p = 0,039$), увеличению оксигенации крови

до диапазона физиологической нормы ($p = 0,0029$), снижению объёма повреждения лёгких по данным КТ (в среднем — 10 %, $p = 0,0027$), повышению относительного содержания лимфоцитов (+8 %, $p = 0,04$), нормализации маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ), креатинина, а также систолического АД ($p < 0,05$). Все пациенты, получавшие ЭПЧ, выздоровели в течение 3–15 дней после начала применения препарата и были выписаны с отрицательным ПЦР-тестом на вирус SARS-CoV-2 [54].

ЭПЧ также проявляют антибактериальные эффекты и тормозят рост колоний патогенных бактерий (т. н. «биоплёнки»). Обработка колоний ЭПЧ приводила к снижению количества внеклеточной ДНК (которая является маркёром активности биоплёнки). Кроме того, ЭПЧ противодействовали росту патогенной флоры в модели раны, содержащей биоплёнки [55].

ЭПЧ в лечении заболеваний репродуктивной системы / EPH in the treatment of diseases of the reproductive system

Показан терапевтический эффект ЭПЧ на токсичность яичек, вызванную доксорубицином у самцов крыс. При воспроизведении модели отмечено значительное снижение уровней тестостерона, ФСГ и ЛГ в сыворотке по сравнению с интактным контролем. Применение ЭПЧ тормозит эти неблагоприятные гормональные воздействия доксорубина [56].

ЭПЧ улучшают инвазию трофобласта посредством регуляции экспрессии гена HLA-G. Регулируемая трофобластная инвазия и иммуномодуляция на границе фето-материнской области важны при имплантации и развитии плода [56]. Стандартизированный ЭПЧ эффективен в терапии бесплодия у пациенток с недостаточной пролиферацией эндометрия [57]. По данным М-эхографии, применение ЭПЧ приводило к достоверному росту толщины эндометрия в пролиферативной фазе цикла, причём без стимуляции гиперпролиферации эндометрия. Положительный результат сохранялся, как минимум, в течение 6 месяцев после терапии [58].

ЭПЧ применяется в терапии гипопластического хронического эндометрита — аутоиммунного заболевания, приводящего к бесплодию и невынашиванию. В то время как стандартная терапия (антибиотики) не оказывает влияния на клеточный состав эндометрия, применение ЭПЧ приводило к нормализации клеточного состава эндометрия (показатели CD3+, CD4+, CD8+, CD56+), снижению аутоиммунизации (IgG), улучшению кровоснабжения миометрия и эндометрия и утолщению эндометрия без гиперпролиферации [59].

Заключение / Conclusion

Плацентарная терапия, предложенная проф. Филатовым В.П., существенно развилась за последние 50 лет. С помощью современных методов постгеномной

фармакологии стало возможным изучение состава стандартизированных экстрактов плаценты человека, которые являются многокомпонентными препаратами (аминокислоты, пептиды, микроэлементы, витамины и др.) и определение механизмов их фармакологического действия. Экспериментальные и клинические исследования стандартизированных ЭПЧ показывают перспективность применения ЭПЧ для регенерации тканей организма, нормализации хронического воспаления, ранозаживления и стимуляции противовирусного иммунитета. Включение ЭПЧ в терапию заболеваний печени различной этиологии (НАЖБП, вирусного гепатита и др.), герпетической инфекции, COVID-19, гемохроматоза, остеоартрита, хронического эндометрита, диффузной алопеции, рубцовых изменений кожи, атопического дерматита и синдрома хронической усталости повышает результат лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Участие авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Participation of authors. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Богачева Татьяна Евгеньевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: tatiana.boga4iova@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>

к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ

ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново,

Российская Федерация

Tatiana E. Bogacheva

Corresponding author

e-mail: tatiana.boga4iova@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>

PhD, Cand. Sci. Med., Associate Professor of the

Department of Pharmacology of the FSBEI HE

IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russian Federation

Торшин Иван Юрьевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

SPIN-код: 1375-1114

к. ф.-м. н., к. х. н., в. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва,

Российская Федерация

Ivan Yu. Torshin

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

SPIN code: 1375-1114

PhD, Cand. Physico-Mathematical Sci., Cand.

Chemical Sci., Leading researcher FRC CSC RAS,

Moscow, Russian Federation

te of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Громова Ольга Алексеевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

SPIN-код: 6317-9833

д. м. н., профессор, в. н. с. ФИЦ ИУ РАН,

Москва, Российская Федерация

Olga A. Gromova

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

SPIN code: 6317-9833

Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading researcher FRC

CSC RAS, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

- Филатов В.П. Тканевая терапия. *Клиническая медицина*. 1950; XXVIII(1):22–28.
- Filatov VP. Tkanevaya terapiya. *Klinicheskaya meditsina*. 1950; XXVIII(1): 22–28. (In Russ.).
- Максимов В.А., Громова О.А., Диброва Е.А. Сборник авторефератов докторских и кандидатских диссертаций по проблеме тканевой терапии плаценты человека. М.: Печатное бюро «Модуль», 2022.
- Maksimov VA, Gromova OA, Dibrova EA. Sbornik avtoreferatov doktorskikh i kandidatskikh dissertatsii po probleme tkanevoi terapii platsenty cheloveka. Moscow: Pechatnoye byuro "Modul", 2022 (In Russ.).
- Торшин И.Ю., Згода В.Г., Громова О.А., и др. Анализ лёгкой пептидной фракции Лаеннека методами современной протеомики. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2016;(4):31–42.
- Torshin IYu, Zgoda VG, Gromova OA, et al. Analysis of the light peptide fraction of Laennec by proteomic methods. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;(4):31–42. (In Russ.).
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю. и др. Препарат Лаеннек: элементный состав и фармакологическое действие. *Пластическая хирургия и косметология*. 2011;(2):327–333.
- Gromova OA, Torshin IYu, Volkov AYU, et al. Reparation Laennec: elemental composition and key role in the pharmacological action. *Plastic surgery and cosmetology*. 2011;(2):327–333. (In Russ.).
- Гилельс А.В., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Экспериментальный анализ витаминного состава препарата «Лаеннек». *Вестник эстетической медицины*. 2013;12(3):80–87.
- Gilels AV, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Experimental analysis of "Laennec" vitamin composition. *Vestnik ehsteticheskoy meditsiny*. 2013;12(3):80–87 (In Russ.).
- 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.
- Torshin IYu, Gromova OA. 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 И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., и др. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен "fake news". *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):146–163. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021.
- Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, et al. Analysis of 19.9 million publications of the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and to the phenomenon of "fake news". *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):146–163 (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021.
- Мишушкин О.Н., Масловский Л.В., Елизаветина Г.А. и др. Применение препарата Лаеннек в гастроэнтерологической практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;50:18–22.
- Minushkin ON, Maslovsky LV, Yelizavetina GA, et al. Administration of Laennec in Gastroenterology. *Effective pharmacotherapy*. 2014;50:18–22. (In Russ.).
- Пальцев А.И., Ерёмин А.А., Торгашов М.Н. Гепатозащитная роль гидролизата плаценты — Лаеннека в лечении больных с вирусно-паразитарными заболеваниями печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(11):94–99.
- Paltsev AI, Yerenenko AA, Torgashov MN. Hepatoprotective role of placenta hydrolysat — Laennec in the treatment of patients with viral and parasitic liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(11):94–99. (In Russ.).
- Максимов В.А., Бунтин С.Е., Бунтина В.Г., и др. О влиянии плацентарного препарата Лаеннека на моторную функцию билиарного тракта у больных с жировой дистрофией печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(11):100–103.
- Maksimov VA, Buntin ES, Buntina BG, et al. The influence of placental drug Laennec on motor function of the biliary tract in patients with fatty degeneration of liver. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(11):100–103. (In Russ.).
- Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Джадхав С.Н., и др. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(5):29–41. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41.
- Lazebnik LB, Radchenko VG, Dzhadhav SN, et al. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(5):29–41. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41.
- Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., и др. Современное представление о фиброзе печени и подходах к его лечению у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;148(12):98–109.
- Lazebnik LB, Radchenko VG, Seliverstov PV, et al. The contemporary understanding of liver fibrosis and approaches to treatment in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2017;148(12):98–100 (In Russ.).
- 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):73–83.
- Gromova OA, Torshin IYu, Zgoda VG, Tomilova IK. Molecular mechanisms of action of Laennec against development of metabolic syndrome and obesity. *Therapy*. 2017;(5):73–83. (In Russ.).
- Thomsen KL, De Chiara F, Rombouts K, et al. Ammonia: A novel target for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Med Hypotheses*. 2018 Apr;113:91–97. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.02.010.
- Пирогова И.Ю., Неуймина Т.В., Сучкова О.В., и др. Препарат Лаеннек (гидролизат плаценты человека) в монотерапии стеатогепатитов смешанной этиологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;216(8):37–47. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-37-47.
- Pirogova IYu, Neuimina TV, Suchkova OV, et al. Laennec (Human placenta hydrolyzate) in monotherapy of mixed etiology of steatohepatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8):37–47. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-37-47.
- Тран В.Т., Торшин И.Ю., Громова О.А. Открытое контролируемое исследование эффективности и безопасности применения Лаеннека для улучшения функции печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;216(8):48–56. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-48-56.
- Tran VT, Torshin IYu, Gromova OA. An open-label, controlled trial of the efficacy and safety of Laennec to improve liver function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8):48–56. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-48-56.
- Имавари М., Нагаса М., Торшин И.Ю., Громова О.А. Открытое контролируемое исследование клинических эффектов препарата ЭПР у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и циррозом печени. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023. (в печати).
- Imavari M, Nagase M, Torshin IYu, Gromova OA. An open controlled study of the clinical effects of the EPC drug in patients with non-alcoholic steatohepatitis and cirrhosis of the liver. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2023. (in press)/(In Russ.).
- Shimokobe H, Sumida Y, Tanaka S, et al. Human placental extract treatment for non-alcoholic steatohepatitis non-responsive to lifestyle intervention: A pilot study. *Hepatol Res*. 2015 Sep;45(9):1034–1040. DOI: 10.1111/hepr.12432.
- Ghoneum M, El-Gerbed MSA. Human placental extract ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in rats via regulating antioxidative and anti-inflammatory responses. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021 Dec;88(6):961–971. DOI: 10.1007/s00280-021-04349-4.
- Bak DH, Na J, Choi MJ, et al. 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.
- Yamauchi A, Tone T, Toledo A, et al. Placental extract ameliorates liver fibrosis in a methionine- and choline-deficient diet-induced mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *Biomed Res*. 2020;41(1):1–12. DOI: 10.2220/biomedres.41.1.
- Yamauchi A, Kamiyoshi A, Koyama T, et al. 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.2017.09.00416.
- Samiei F, Jamshidzadeh A, Noorafshan A, Ghaderi A. Human Placental Extract Ameliorates Structural Lung Changes Induced by Amiodarone in Rats. *Iran J Pharm Res*. 2016 Winter;15(Suppl):75–82.
- Жидоморов Н.Ю., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Лаеннек как кардиопротектор. *Эстетическая медицина*. 2013;(4):531–538.
- Zhidomarov NYu, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Laennec kak kardioprotektor. *Esteticheskaya medicina*. 2013;(4):531–538 (In Russ.).
- Yamauchi A, Kamiyoshi A, Sakurai T. Placental extract suppresses cardiac hypertrophy and fibrosis in an angiotensin II-induced cachexia model

in mice. *Heliyon*. 2019 Oct 13;5(10):e02655. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e02655.

26. Bak DH, Na J, Im SI, et al. Antioxidant effect of human placenta hydrolysate against oxidative stress on muscle atrophy. *J Cell Physiol*. 2019 Feb;234(2):1643–1658. DOI: 10.1002/jcp.27034

27. Jazayeri MH, Barzaman K, Nedaeinia R, et al. Human placental extract attenuates neurological symptoms in the experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis—a putative approach in MS disease? *Auto Immun Highlights*. 2020 Oct 4;11(1):14. DOI: 10.1186/s13317-020-00137-x. Erratum in: *Immunol Res*. 2022 Dec;70(6):860.

28. Назаренко О.А., Громова О.А., Гришина Т.Р., и др. Коррекция Лаеннеком хронической перегрузки железом печени, почек и головного мозга. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2017;(2):39–44.

Nazarenko OA, Gromova OA, Grishina TR, et al. Correction by Laennec of chronic iron overload liver, kidneys and brain. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;(2):39–44. (In Russ.).

29. Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А., и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек, способствующие устранению гиперферритинемии и перегрузки железом. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):413–425. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.070.

Gromova OA, Torshin IYu, Maksimov VA, et al. Peptides contained in the composition of Laennec that contribute to the treatment of hyperferritinemia and iron overload disorders. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):413–425. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.070.

30. Yamauchi A, Kamiyoshi A, Sakurai T, et al. Development of a mouse iron overload-induced liver injury model and evaluation of the beneficial effects of placenta extract on iron metabolism. *Heliyon*. 2019 May 10;5(5):e01637. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e01637. PMID: 31193082; PMCID: PMC6515419.

31. Nensat C, Songjiang W, Tohtong R, et al. Porcine placenta extract improves high-glucose-induced angiogenesis impairment. *BMC Complement Med Ther*. 2021 Feb 18;21(1):66. DOI: 10.1186/s12906-021-03243-z.

32. de Toledo A, Nomoto K, Hirano E, Tohda C. Horse Placental Extract Enhances Neurogenesis in the Presence of Amyloid β . *Nutrients*. 2021 May 14;13(5):1672. DOI: 10.3390/nu13051672.

33. 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*. 2018 Oct;17(5):821–829. DOI: 10.1111/jocd.12434.

34. 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.

35. Nagata M, Nakamura T, Hata Y, et al. JBP485 promotes corneal epithelial wound healing. *Sci Rep*. 2015 Oct 1;5:14776. DOI: 10.1038/srep14776.

36. Yamasaki M, Hasegawa S, Takahashi H, et al. Placental extracts induce the expression of antioxidant enzyme genes and suppress melanogenesis in B16 melanoma cells. *Nat Prod Res*. 2015;29(22):2103–2106. DOI: 10.1080/14786419.2014.986660.

37. Громова О.А., Торшин И.Ю., Диброва Е.А., и др. Молекулярные механизмы воздействия экстрактов плаценты человека на пигментообразование кожи. *Вестник эстетической медицины*. 2012;11(3):70–77. Gromova OA, Torshin IYu, Dibrova EA, et al. Human's placenta extracts influence on skin chromogenesis molecular mechanisms. *Vestnik esteticheskoy mediciny*. 2012;11(3):70–77 (in Russ.).

38. Kwon TR, Oh CT, Choi EJ, et al. Human placental extract exerts hair growth-promoting effects through the GSK-3 β signaling pathway in human dermal papilla cells. *Int J Mol Med*. 2015 Oct;36(4):1088–1096. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2316.

39. Лучина Е.Н. Возможности применения препарата Лаеннек в лечении рубцовых изменений кожи. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2012;(4):36–40.

Luchina EN. Possibilities of using Laennec to treat skin scarring changes. *Experimental and Clinical Dermatoscosmetology*. 2012;(4):36–40. (In Russ.). 40. Awan KH, Patil S, Habib SR, et al. Evaluation of medicinal interventions for the management of oral submucous fibrosis: a systematic review of the literature. *J Contemp Dent Pract*. 2014 Nov 1;15(6):812–817. DOI: 10.5005/jp-journals-10024-1623.

41. Патент РФ 2606040 от 01.04.2015. Усманова И.Н., Герасимова Л.П., Кабилова М.Ф. Способ лечения хронического воспаления тканей пародонта и слизистой оболочки с элементами гиперкератоза у лиц молодого возраста. Доступно по: <https://patent.ru/patent/RU2606040C2.pdf>. Ссылка активна на 03.02.2022.

Patent RUS 2606040/ 01.04.2015. Usmanova IN, Gerasimova LP, Kabirova MF. Method of treatment of chronic inflammation of periodontal tissues and mucous membrane with elements of hyperkeratosis in young people. Available at: <https://patent.ru/patent/RU2606040C2.pdf>. Accessed: 03.02.2022 (In Russ.).

42. Громова О.А., Торшин И.Ю., Згода В.Г., Диброва Е.А. Регуляторное действие пептидов Лаеннека на митохондриальные процессы. *Терапия*. 2017;(7):71–84.

Gromova OA, Torshin IYu, Zgoda VG, Dibrova EA. Regulatory action of Laennec' peptides at mitochondrial processes. *Therapy*. 2017;(7):71–84 (In Russ.).

43. Gromova O.A. Prospective of gerontological applications of Laennec: fundamental studies & molecular mechanisms. Congress of anti-age medicine, plenary session. Tokyo, 2017. Available at: http://www.jpplaa.jp/images/pdf/E7A094E7A9B6E8A681E8A6A7_E7ACAC2021E59088E4BDB5E58FB7_E8A1A81.pdf. Accessed 03.02.2022.

44. Леонов С.В., Марусич Е.И., Громова О.А., и др. Антивозрастной эффект гидролизата плаценты человека. Доказательный стандарт. *Терапия*. 2017;(4):75–83.

Leonov SV, Marusich EI, Gromova OA, et al. Anti-aging effect of human placenta hydrolysate. Evidence-based standard. *Therapy*. 2017;(4):75–83. (In Russ.).

45. Торшин И., Громова О., Диброва Е. Влияние препарата Лаеннек на маркеры старения. *Эстетическая медицина*. 2017;XVI(2):157–167.

Torshin I, Gromova O, Dibrova E. Vliyaniye preparata Laennec na markery stareniya. *Esteticheskaya medicina*. 2017;XVI(2):157–167. (In Russ.).

46. Shin EH, Kim M, Hada B, et al. Effects of Human Placenta Extract (Laennec) on Ligament Healing in a Rodent Model. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(12):1988–1995. DOI: 10.1248/bpb.b19-00349.

47. Chang SW, Kim JY, Kim MJ, et al 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: 10.3109/00016357.2015.1120882.

48. Громова О.А., Торшин И.Ю., Диброва Е.А., и др. Гидролизаты плаценты человека в реконструктивной терапии соединительной ткани хряща и суставов. *Терапия*. 2016;(6):43–53.

Gromova OA, Torshin IYu, Dibrova EA, et al. Human placenta hydrolyzates in reconstructive therapy of connective tissue of cartilage and joints. *Therapy*. 2016;(6):43–53. (In Russ.).

49. Park KM, Cho TH. Therapeutic effect of acupuncture point injection with placental extract in knee osteoarthritis. *J Integr Med*. 2017 Mar;15(2):135–141. DOI: 10.1016/s2095-4964(17)60316-9.

50. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Шабанова И.Ф., и др. Первый опыт применения препарата лаеннек («Japan bioproducts industry Co., LTD», Япония) при atopическом дерматите России. *Российский Аллергологический Журнал*. 2010;7(1):97–104. DOI: 10.36691/RJA924

Elisyutina OG, Fedenko ES, Shabanova IF, et al. The experience of atopie dermatitis treatment Wit «Laennec» («Japan bioproducts industry Co., LTD», JAPAN) in Russia. *Russian Journal of Allergy*. 2010;7(1):97–104. DOI: 10.36691/RJA924.

51. Торшин И.Ю., Громова О.А., Диброва Е.А., и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек, потенцирующие его антивирусные эффекты в лечении atopического дерматита герпетической инфекции. *Российский Аллергологический Журнал*. 2018;15(1):82–90. DOI: 10.36691/RJA191.

Torshin IYu, Gromova OA, Dibrova EA, et al. Peptides in the composition of Laennec that show antiviral effects in the therapy of atopie dermatitis and herpes infection. *Russian Journal of Allergy*. 2018;15(1):82–90. (In Russ.).

52. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., и др. Рецидивирующий генитальный герпес: стандартные подходы и новые перспективы терапии. *Российский Аллергологический Журнал*. 2014;11(6):47–57. DOI: 10.36691/RJA521.

Zuikova IN, Shulzhenko AE, Shchubelko RV, et al. Treatment of recurrent herpes virus infection: standard approaches and new perspectives. *Russian Journal of Allergy*. 2014;11(6):47–57. DOI: 10.36691/RJA521.

53. Kim EH, Kim YI, Jang SG, et al. Antiviral effects of human placenta hydrolysate (Laennec®) against SARS-CoV-2 in vitro and in the ferret model. *J Microbiol*. 2021 Nov;59(11):1056–1062. DOI: 10.1007/s12275-021-1367-2.

54. Максимов В.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., и др. Эффективность и безопасность полипептидного препарата (Лаеннек) в терапии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;178(6):55–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63.

Maksimov VA, Torshin IYu, Chuchalin AG, et al. The effectiveness and safety of a polypeptide drug (Laennec) for the treatment of COVID-19.

Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;178(6):55–63. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63.

55. Goswami S, Sarkar R, Saha P, et al. Effect of human placental extract in the management of biofilm mediated drug resistance - A focus on wound management. *Microb Pathog*. 2017 Oct;111:307–315. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.08.041.

56. AbdRabou MA, Mehany ABM, Farrag IM, et al. Therapeutic Effect of Murine Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal/Stem Cells and Human Placental Extract on Testicular Toxicity Resulting from Doxorubicin in Rats. *Biomed Res Int*. 2021 Aug 6;2021:9979670. DOI: 10.1155/2021/9979670.

57. Choi JH, Jung J, Na KH, et al. Effect of mesenchymal stem cells and extracts derived from the placenta on trophoblast invasion and immune responses. *Stem Cells Dev*. 2014 Jan 15;23(2):132–145. DOI: 10.1089/scd.2012.0674.

58. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Коваленко М.А. Опыт применения экстракта плаценты человека при лечении эндометриальной дисфункции. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2014;1(1):22–24.

Kuznetsova IV, Uspenskaya YuB, Kovalenko MA. Use of human placenta hydrolysate in therapy for endometrial dysfunction. *Archive of Obstetrics and Gynecology named after. V.F. Snegireva*. 2014;1(1):22–24. (In Russ.).

59. Каткова Н.Ю., Гречканев Г.О., Качалина Т.С., и др. Лечение гипопластического варианта хронического эндометрита: аргументация отказа от антибактериальной терапии. *Современные технологии в медицине*. 2016;8(4):99–103. DOI: 10.17691/stm2016.8.4.13.

Katkova NYu, Grechkanyov GO, Kachalina TS, et al. Treatment of the hypoplastic variant of chronic endometritis: arguments against antibacterial therapy. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2016;8(4):99–103. DOI: 10.17691/stm2016.8.4.13.