

Мировой опыт применения препаратов из плаценты человека: результаты клинических и экспериментальных исследований. Обзор

О.А. Громова, доктор медицинских наук, профессор РСЦ ИМ ЮНЕСКО

И.Ю. Торшин, кандидат химических наук, старший научный сотрудник РСЦ ИМ ЮНЕСКО

Е.А. Диброва, кандидат медицинских наук, руководитель клиники RHANA

И.М. Каримова, доктор медицинских наук, заместитель директора по науке клиники RHANA

А.В. Гилельс, кандидат медицинских наук, врач-исследователь клиники RHANA

Е.В. Кустова, кандидат медицинских наук, врач-исследователь клиники RHANA

Москва, Россия

e-mail: unesco.gromova@gmail.com

1 ВВЕДЕНИЕ

Препараты из плаценты (ПП) в течение столетий использовались как средство народной медицины, особенно в странах Азии. Опыт их применения показал, что они способствуют заживлению ран, регенерации печени, облегчению симптомов менопаузы и обладают значительным противовоспалительным эффектом. Впоследствии ПП стали использоваться в клинической практике для заживления хронических язв и ожоговых, раневых и радиационных повреждений кожи.

В современной клинической медицине ПП используются, начиная с первой четверти XX века. В 1920-х годах известнейший российский офтальмолог и хирург, профессор В.П. Филатов (1875–1956) обосновал метод тканевой терапии. В отношении экстракта плаценты данный метод основан на предположении, что экстракт содержит значительные количества так называемых биогенных (естественных) стимуляторов (пептидов, аминокислот и др.), которые активируют обмен веществ. В отечественную промышленность с 30-х годов были внедрены разработанные В.П. Филатовым методы приготовления экстракта и взвеси плаценты [1]. С 1940-х годов ПП все более

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. Обзор // Пластическая хирургия и косметология. 2011(3)*

O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, E.A. Dibrova, I.M. Karimova, A.V. Gilels, E.V. Kustova. *World-wide experience of the use of placental extracts: results of clinical and experimental studies. Review // Plastic Surgery and Cosmetology. 2011(3)*

Представлены результаты анализа имеющихся данных за последние 50 лет по клинической и экспериментальной фармакологии плацентарных препаратов. Приведены данные доказательной медицины практически обо всех известных к настоящему времени случаях применения плацентарных препаратов: при иммунокоррекции, ранозаживлении, нормализации пигментации кожи и гепатопротекции. Рассмотрены данные молекулярной фармакологии по механизмам воздействия препаратов из плаценты.

In this article we present the results of analysis of available data for the past 50 years concerning clinical and experimental pharmacology of the placental extracts. The data of evidence-based medicine are summarized virtually for all presently known applications of the placental extracts: for immunotherapy, wound healing, neurotrophic effects, normalization of skin pigmentation, and hepatoprotection. Whenever available, we cite the data of molecular pharmacology relevant to the mechanism of action of placental extracts.

Ключевые слова:

препараты из плаценты человека, доказательная медицина

Key words:

extracts of human placenta, evidence-based medicine

активно начинают исследоваться и в других странах (Германии, Индии, Франции, Японии) [2–7]. Становится очевидным широкий спектр их возможных клинических применений [8–15].

Разнообразные клинические эффекты ПП – следствие их сложнейшего молекулярного состава. К настоящему времени данные о точном составе ПП содержатся во множестве публикаций по биохимии, молекулярной биологии и фармакологии, а также в многочисленных базах данных белков и ДНК. В составе плаценты определено более 4000 различных белков, включая факторы роста, цитохромы, факторы фибринолиза, ферменты энергетического метаболизма и т.д. [2], идентифицированы простагландины [3, 4], энкефалины и другие нейропептиды [5, 6], ряд микроэлементов (прежде всего, значительные количества органического цинка) [7]. Систематический анализ всех имеющихся данных о составе ПП и особенно о белковом составе – важнейшее направление биоинформационных исследований. Результаты такого анализа позволят получить адекватное представление о качественном и количественном составе ПП и послужат основой для интерпретации результатов экспериментальных и клинических исследований по их фармакологии.

Цель статьи – представить результаты систематического анализа имеющихся данных по клинической и экспериментальной фармакологии ПП.

На основании результатов анализа функциональных взаимосвязей [8], приведенных более чем в 3500 публикациях по данному вопросу, был составлен репрезентативный набор из 70 исследований, описывающих практически все документированные

направления применения ПП: иммунорегуляция, ранозаживление, нейротрофические эффекты, нормализация пигментации кожи, гепатопротекция; в акушерстве и гинекологии [9–84].

Исследования эффективности **препаратов на основе плаценты человека (ППЧ)** проводятся в различных странах: Японии, Корее, Индии, Германии, США, Китае и России. Диаграмма на **рисунке 1** суммирует все исследования за 1950–2011 годы. Между тем, интерес к терапевтическому применению ПП в разных странах различен. Например, в Японии и России исследуются преимущественно гепатопротекторные и иммунорегулирующие свойства препарата гидролизата плаценты человека Лаеннек (Japan Bio Products, Япония).

2 ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ПЛАЦЕНТЫ

Иммунорегуляторные эффекты ПП были продемонстрированы в различных условиях. Иммунологическое применение ПП известно, по крайней мере, с 1935 года [9] и наиболее интенсивно исследовалось в 50–60-х годах прошлого века. В работах 1950-х годов описаны эффекты ППЧ, приготовленных по методу Филатова, при использовании для иммунизации [10], терапии псориаза [11, 12], рассеянного склероза [13, 14], ревматоидного артрита, периферических сосудистых расстройств [15]. Все эти заболевания так или иначе связаны со значительным провоспалительным эффектом, развившемся вследствие нарушения баланса эндогенных иммуномодуляторов.

Иммунорегуляторные эффекты ПП обусловлены как непосредственно иммуномодулирующими свойствами входящих в их состав белков и других компонентов, так и их антиоксидантными свойствами [16–19].

ПП посредством активации внутриклеточных сигнальных путей JNK/SAPK через ключевые факторы транскрипции лейкоцитов NF-κB и AP-1 вызвали дозозависимое повышение уровней РНК IL-8 и самого IL-8 [18]. При контактной гиперчувствительности у мышей применение ПП приводило к сокращению числа CD4(+) Т-клеток в периферической крови и преимущественному образованию цитокинов типа Th2. В целом, препараты ПП значительно уменьшали проявления гиперчувствительности [19].

Из ПЧ были выделены антиоксиданты – урацил, тирозин, фенилаланин, триптофан [16]. Предварительная обработка крыс вытяжками ПЧ значительно ослабляла вызванные бензпиреном (бензапиреном) окислительные повреждения клеток и иммуносупрессивность [17].

Внутрибрюшинное введение водного экстракта ПЧ обеспечивало защиту от экспериментально вызван-



Рис. 1. Использование плацентарных препаратов в мировой практике: указан процент исследований по соответствующей теме (по результатам анализа более 3500 публикаций за 1950–2010 гг.)

ного висцерального лейшманиоза у мышей и хомяков вне зависимости от чувствительности исследованных штаммов *Leishmania donovani* к пентавалентной сурьме. Иммунологические эффекты ППЧ проявлялись как: 1) рост популяции антилейшманиальных Т-клеток; 2) генерация защитных цитокинов гамма-интерферона, фактора некроза опухолей и IL-12; 3) увеличение выработки активных форм кислорода макрофагами селезенки; 4) повышение экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости класса II (MHCII), обеспечивающих взаимодействие с Т-клетками [20].

Экспериментальные исследования 60–70-х годов показали эффективность использования ПП при лечении артритов [21]. На моделях остеоартроза у кроликов, вызванного моноиодоацетатом, ППЧ ингибировал деградацию протеогликана в суставном хряще, подавлял активность коллагеназ ММП-2 и ММП-9, избыточная активность которых обуславливает ускоренную деградацию коллагеновых волокон соединительной ткани. Показано, что применение ППЧ способствовало уменьшению деформации коленных суставов [22].

При лечении ППЧ Лаеннек получены положительные результаты у пациентов с псориазом и атопическим дерматитом [11, 12]. Положительная клиническая динамика сопровождалась снижением уровней белков острой фазы.

Сравнительное изучение стандартной терапии и внутримышечных инъекций ППЧ у 100 женщин, страдающих воспалительными заболеваниями органов малого таза, показало заметное уменьшение дисменореи, симптомов воспаления и болей в животе при применении ППЧ ($p < 0,001$) [23]. Существуют и другие применения ППЧ в акушерстве и гинекологии.

ПП использовались при лечении заболеваний пародонта [24, 25]. Наблюдение за 15 итальянскими пациентами в возрасте 20–55 лет с различными хроническими формами пародонтоза показало ускорение прекращения воспаления при топическом (местном) применении ПП [26].

Эффективность ПП исследовалась также при заболеваниях дыхательных путей. Описано успешное применение ПП при атрофических ринитах [27] и астматическом бронхите у детей [28]. Гамма-глобулины, выделенные из сыворотки плаценты, использовались в терапии детской бронхиальной астмы [29].

3 ЗАЖИВЛЕНИЕ РАН И ПЛАЦЕНТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Известно, что ППЧ способствуют заживлению ран и устранению дефектов кожи [30–32], особенно в послеоперационный период [33, 34]. Одной из первых

зарубежных работ, описывающих топическое применение ПП, приготовленных по методу Филатова, для лечения пациентов с ожогами, было испанское исследование 1954 года [35].

Следует заметить, что тканевая терапия, предложенная профессором В.П. Филатовым в 1933 году, первоначально разрабатывалась как вспомогательная процедура при пересадке тканей. Плацента использовалась как богатый источник ростовых факторов, хотя о молекулярных аспектах их действия в то время практически ничего не было известно. Тем не менее, препараты или даже фрагменты плаценты успешно использовались в хирургии, в том числе глазной. Например, при операции, проведенной профессором Филатовым в 1942 году, была произведена частичная сквозная пересадка роговицы. К концу 3 недели из-за начавшегося помутнения трансплантата была выполнена имплантация консервированной плаценты под конъюнктиву глазного яблока, после чего трансплантат просветлел, и зрение повысилось с +6,0 D до 0,3 [1].

Использование ПП для ускорения заживления ран связано как с иммуномодулирующим [11–29], молекулярно-физиологическими [36–43], так и с антитромботическим [44–47] и трофическими эффектами [48–54]. В состав плаценты входит ряд факторов роста: гепатоцитов (HGF), инсулиноподобный (IGF), фибробластов (FGF), эпидермальный (EGF), нервов (NGF), колониестимулирующий (CSF) и др.

Известно, что EGF ускоряет рост и регенерацию кератиноцитов. ПП обладают синергидными эффектами [36], способствуя заживлению ран, формированию более нежного рубца и т.д., но в отличие от EGF, ПП не способствуют росту при низкой плотности клеток и не приводят к изменениям в морфологии колоний клеток (которые обязательно происходят в присутствии EGF).

Молекулярно-физиологические механизмы, посредством которых компоненты ПП оказывают выраженный эффект на заживление ран, заслуживают более подробного рассмотрения. В настоящее время рассматривается несколько различных молекулярных и физиологических механизмов, объясняющих ранозаживляющий эффект ПП.

- EGF-подобная активность ПП (скорее всего связанная не только с наличием в составе плаценты собственно белка EGF) [36].

- Ранозаживление может быть результатом активности пептидного фрагмента, подобного фибронектину III типа. Такого рода пептиды были обнаружены в составе ППЧ [37]. Известно, что фибронектин III играет важную роль в заживлении ран [38].

- Топическое применение ПП прямо или косвенно приводит к увеличению уровней других факторов роста – трансформационного (TGF), фибробластов (FGF) [39], эндотелия (VEGF) [40].

- ПП могут вызывать активацию специфических антител и колоний Т-супрессорных клеток, способствующих выживанию аллографтов [41].

- Быстрая миграция нейтрофилов к ране необходима для ее заживления. Было установлено, что ПП содержат глутамат, который стимулирует хемотаксис нейтрофилов [42].

- Выдерживание при культивировании макрофагов с ППЧ приводило к дозозависимому синтезу NO, важнейшего клеточного медиатора в заживлении ран, и дозозависимой секреции гамма-интерферона [43].

Отдельно следует упомянуть антиагрегантные свойства ПП: плацента содержит как тромботические факторы (тромбопластин, плацентарный фактор XIII и плацентарный ингибитор урокиназы), так и антитромботические (плацентарный активатор плазминогена и ингибитор агрегации тромбоцитов) [44]. Использование ПП приводит к статистически значимому ($p < 0,01$) дозозависимому торможению агрегации тромбоцитов [45, 46]. Возможно, что антиагрегантная активность ППЧ связана с наличием АДФ-активности, проявляемой плацентарными экстрактами [47].

В эксперименте на крысах с моделью ранения (была выполнена биопсия эпителия длиной 8 мм) ППЧ наносились на рану капельно и вводились внутривенно (2,5 мл/кг). При обоих путях введения использование ППЧ способствовало значительному сокращению размера раны ($p < 0,05$), уменьшению индекса тяжести состояния раны ($p < 0,05$) и среднего количества дней, необходимых для полного заживления ($p < 0,01$), а также значительному приросту эластичности рубца и прочности на растяжение ($p < 0,01$), заметному увеличению общего тканевого содержания ДНК и белков (в частности, коллагена) [48].

Ряд клинических исследований, проведенных за последние 20 лет, доказательно подтвердил более ранние данные об использовании препаратов плаценты при заживлении ран. В работе индийских ученых 120 пациентам местно наносились ПП в виде геля или крема. В обоих случаях топическое применение ППЧ способствовало снижению боли и дискомфорта ($p < 0,02$) [49].

В другом исследовании 79 пациентов старше 18 лет, которым выполнялись ортопедические хирургические вмешательства (открытое вправление перелома, хирургия позвоночника и хирургическая обработка раны), были случайным образом разделены на две группы. Пациентам местно наносились ППЧ или повидон йод. Эффекты заживления ран были сравнимы в обеих группах [50].

ППЧ использовались для предотвращения осложнений в виде мукозита после противоопухолевой лучевой терапии [51, 52]. Мукозит – частое последствие химио- и лучевой терапии, проявляющееся как болезненное воспаление и ulcerация слизистой обо-

лочка желудочно-кишечного тракта. Группа из 120 пациентов с плоскоклеточным раком кожи головы и шеи, которым проводилась радикальная внешняя лучевая терапия очага онкологии, была рандомизирована на получение либо стандартной терапии (дисприн, метамесазон), либо внутримышечных инъекций ППЧ (2 мл, 5 инъекций в неделю, всего 15 инъекций). Использование ППЧ способствовало более эффективному излечению пациентов от радиационного мукозита ротоглотки наряду с субъективным уменьшением болевых симптомов [51]. Уменьшение болевых симптомов наблюдалось у 48 из 60 пациентов (80%) в группе, получавшей ППЧ, по сравнению с 22 из 60 пациентов (37%) в группе контроля. Прогрессирование заболевания и возникновение третьей, наиболее тяжелой стадии мукозита произошло у 24 из 60 (40%) пациентов, получавших ППЧ, по сравнению с 52 из 60 пациентов (86,7%), получавших стандартную терапию [51].

Пациенты с длительно незаживающими ранами (в течение более 6 недель) были разделены на две группы: 40 человек в группе лечения ППЧ и 30 в контрольной группе. Использование ППЧ в течение 8 недель привело к тому, что у 27 пациентов (67,5%), получавших ППЧ, было отмечено более 50% эпителизации, в то время как всего лишь у 7 пациентов (23%) из группы контроля наблюдалось сравнимое заживление ран [53].

4 НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПЛАЦЕНТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Помимо иммунокоррекции и стимуляции ранозаживления, перспективное направление использования ПП – нейротрофическая терапия. ППЧ обладают выраженным нейротрофическим эффектом, что подтверждается рядом исследований. Например, исследование эффектов ПП на регенерацию седалищного нерва у крыс показало регенеративный рост аксонов, причем число аксонов, покрытых миелиновой оболочкой, было выше в группе крыс, получавших ПП ($p = 0,001$) [54].

В настоящее время ППЧ успешно применяются в эстетической медицине для профилактики старения кожи, заживления ран, получения лучших результатов при проведении мезотерапии, пилингов. К сожалению, у многих людей сформировалось совершенно превратное представление о так называемой антивозрастной anti-ageing терапии как процедуре, связанной с чисто внешними изменениями. Хирургическая подтяжка лица, липосакция и другие внешне эффективные процедуры не устраняют реальную внутреннюю причину старения.

Воздействие ППЧ на внешние проявления старения – далеко не главный эффект этой группы препа-

ратов. Внутренними причинами старения являются старение центральной нервной, сосудистой систем и постепенное угасание функции печени. Именно сохранность и регенерация ЦНС, наряду с регенерацией гепатоцитов, тормозит процессы старения [55]. Поэтому нейропротекторный (поддержание функций ЦНС) и гепатопротекторный эффекты ППЧ весьма важны для anti-ageing терапии.

Нейротрофическая терапия и нейропротекция – основные направления лечения в неврологии. Нейропротекция представляет собой спектр терапевтических воздействий, направленных на защиту нейронов от апоптоза или дегенерации. Нейротрофическая терапия – избирательное изменение метаболизма нервной ткани, направленное на уменьшение острого или хронического нейронального повреждения или стимуляцию функциональной активности мозга. В более простой форме: нейротрофическая терапия способствует росту нейронов и обновлению нервной ткани, а нейропротекция препятствует преждевременной гибели (апоптозу) нейронов, сохраняя таким образом функциональную активность нервной ткани. Оба эти процесса важны для поддержания и регенерации ЦНС в рамках антивозрастной (геронтологической) терапии [56].

Далее приводятся примеры молекулярных механизмов, посредством которых ППЧ могут оказывать нейротрофическое воздействие.

Во-первых, нейротрофические эффекты ППЧ могут быть отчасти обусловлены, как это ни парадоксально, присутствием в составе экстрактов плаценты глутамата, который не только стимулирует хемотаксис нейтрофилов, необходимый для процесса заживления ран [42], но и обладает комплексным воздействием на выживание нейронов.

Физиологические уровни глутамата регулируют нейрогенез, синаптогенез, рост нейритов и выживание нейронов [57]. Влияние глутамата обуславливает уровни мозгового нейротрофического фактора (BDNF), фактора роста нервов (NGF) и др. (**рис. 2**). В физиологических концентрациях глутамат стимулирует синтез мозгового нейротрофического фактора BDNF, который, в свою очередь, изменяет чувствительность нейронов к глутамату и пластичность синапсов [58]. Клетки-предшественники нейронов при воздействии на них глутамата увеличивают скорость деления и потенциал к восстановлению [59–62].

Во-вторых, один из основных нейротрофических факторов мозга – фактор роста нервов (NGF) – был обнаружен в составе плаценты, подтверждая ее важность как нейроэндокринного органа [63]. Следует отметить, что NGF обладает не только нейротрофическим, но и непосредственным нейропротекторным действием. Это связано с механизмами внутриклеточной сигнализации, активируемыми тирозинкиназой (TrkA), которая является рецептором NGF. Связывая

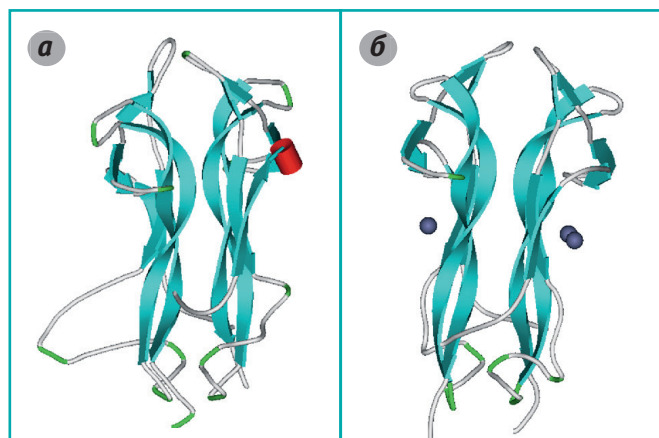


Рис. 2. Пространственные структуры нейротрофических факторов: BDNF, мозговой фактор роста нервов (**а**); NGF, фактор роста нервов (**б**); показаны атомы цинка (сферы), необходимые для функции фактора роста нервов

его, TrkA активирует как PI3K-, так и Ras-сигнальные пути. Активация этих сигнальных путей NGF уменьшает склонность нервных клеток к апоптозу и сокращает объем пенумбры при инсульте [64].

Молекулярные компоненты ПП, оказывающие нейротрофическое воздействие, гораздо более многочисленны. В частности, в эксперименте было показано, что при обработке ППЧ происходит увеличение уровней аксонально-связанного белка GAP43 в поврежденном седалищном нерве, повышение уровня белка цикла клеточного деления 2 (cdc2-белка), увеличение ветвления нейритов и их длины [65, 66]. Предполагается, что нейротрофические эффекты ПП могут быть поддержаны различными факторами роста, такими как BDNF, NGF, IGF-1, HGF, EGF-подобные факторы и т.д.

В эксперименте применение ПП в дозе 2–4 мл/кг/день приводило к увеличению уровней моноаминов норадреналина, дофамина и серотонина в головном мозге крыс и снижению активности моноаминоксидазы [67]. Последнее может способствовать мобилизации защитных и регенеративных резервов ЦНС.

Эффекты ППЧ исследовались у 34 пациентов, страдающих дистрофией сетчатки различного типа (близорукость, возрастное изменение зрения) с различной степенью анатомо-функциональных изменений [68]. В работе изучались: острота зрения, светочувствительность, поле зрения и электрофизиологическая активность сетчатки. Водный раствор ППЧ вводили внутримышечно (3 мл/сут.) в течение 20 дней, параметры зрения были определены до и после курса терапии. После курса терапии ППЧ все исследованные показатели зрительной функции улучшились [68].

Дисфункция вегетативной нервной системы предваряет тяжелую неврологическую патологию.

Длительный хронический стресс, персистентный синдром хронической усталости приводят к снижению адаптационных возможностей нейронов и, как следствие, к их гибели. Исследования, проведенные в НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, показали, что применение препарата Лаеннек у пациентов в состоянии хронического стресса приводило к изменениям вегетативной регуляции висцеральных функций. У пациентов с нормотоническим типом регуляции акупунктурное введение препарата привело к активации парасимпатического звена вегетативной нервной системы, что указывает на возможность использования фармакопунктуры с ППЧ для релаксации, оптимизации вегетативного гомеостаза и уменьшения проявления симптомокомплекса хронической усталости [69].

5 ПИГМЕНТАЦИЯ КОЖИ, АЛОПЕЦИЯ И ПЛАЦЕНТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Помимо ревитализирующего действия на эпителий, ППЧ являются сильным индуктором восстановления естественной пигментации кожи и волос, что обусловлено модуляцией уровней экспрессии медь-зависимого фермента тирозиназы (рис. 3) и тирозиназа-связанных белков TRP1 и TRP2 [70]. Активными компонентами ППЧ в данном случае, наиболее вероятно, являются сфинголипиды [71], меланоцит-модулирующие пептиды, эндотелин-1 (ET-1). Все эти компоненты обнаружены в составе ППЧ и могут модулировать развитие в коже новых волосяных фолликулов с нормальной пигментацией [72]. Так, при местном применении ППЧ (Лаеннек) приводил к уменьшению гиперпигментации различного генеза, улучшению и выравниванию цвета кожи лица [73].

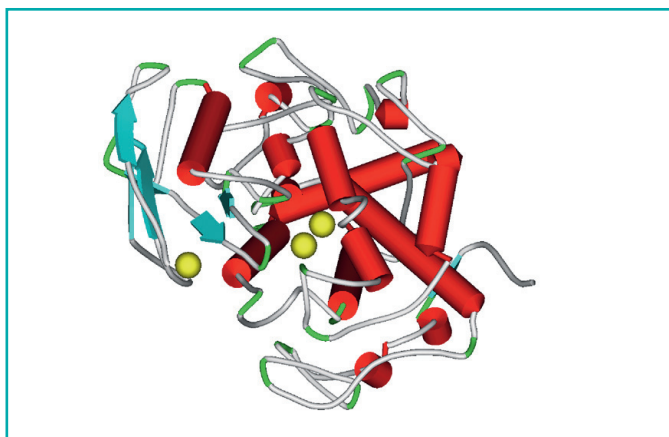


Рис. 3. Пространственная структура тирозиназы – фермента, необходимого для синтеза меланина (PDB 1WX3): сферы желтого цвета указывают расположение атомов меди в активном центре фермента

Инъекции ПП были с успехом выполнены 65 женщинам с диффузной алопецией. Применение ППЧ приводило к увеличению скорости роста волос у 74% пациенток, полное выздоровление от алопеции наступило в 43% случаев. Известно, что в период после родов у многих женщин усиливается выпадение волос. При применении ППЧ в послеродовой период наблюдалось улучшение скорости роста волос у 91% пациенток, а полное восстановление волосяного покрова головы – у 64% пациенток [68].

6 ГЕПАТОПРОТЕКЦИЯ ПЛАЦЕНТАРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Экспериментальные исследования демонстрируют перспективность использования ППЧ для гепатопротекции. ПП содержат фактор роста гепатоцитов (HGF) (рис. 4) [74], который оказывает пролиферативное действие на гепатоциты и фибролитическое – на соединительную ткань. Внутривенное введение ППЧ крысам с отравлением печени нафтизолтиосульфатцианатом показало, что митотический индекс гепатоцитов (отражающий интенсивность синтеза ДНК в гепатоцитах и регенерацию печени) был увеличен в 16,5 раз по сравнению с группой контроля.

Митогенный эффект ППЧ не может быть объяснен только лишь наличием HGF, так как митотический индекс гепатоцитов повышался в несколько раз больше, чем это происходило при добавлении только HGF [74]. Очевидно, что помимо HGF в ППЧ присутствуют другие факторы, поддерживающие жизнедеятельность гепатоцитов и проявляющие синергидные с HGF эффекты.

В эксперименте количество и активность гепатопротекторных ферментов системы детоксикации (печеночного микросомального цитохрома P-450, ци-

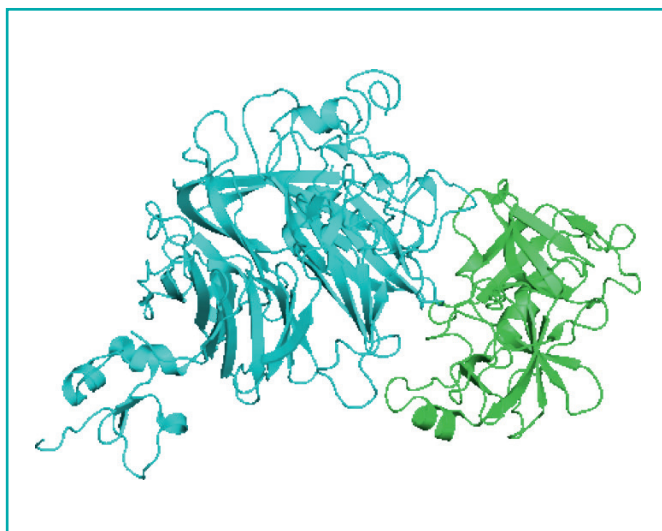


Рис. 4. Пространственная структура бета-цепи фактора роста гепатоцитов (HGF, PDB 1SHY)

тохрома b5, цитозольной глутатион-S-трансферазы) значительно увеличивались уже после однократного внутривенного введения лабораторным животным ППЧ (4 мл/кг). При этом стимулирующий эффект сохранялся по меньшей мере в течение 96 часов. Курс введения ППЧ (4 мл/кг, 30 сут.) приводил к стабильному увеличению уровней цитохромов [75], что говорит о повышении активности системы детоксикации.

Исследовалось влияние препарата Лаеннек на регенерацию печени после 70% гепатэктомии у крыс без химических повреждений печени и в группе животных с химическим повреждением печени тетрахлористым углеродом [76]. Внутривенное или подкожное введение препарата Лаеннек увеличивало скорость регенерации печени после гепатэктомии в группе без химических повреждений. Внутривенное введение препарата Лаеннек позволило минимизировать патологические изменения в обеих группах (некроз гепатоцитов, жировую инфильтрацию печени) [76]. Применение препарата приводило к нормализации уровня холестерина, отмечена достоверная положительная динамика активности АСТ, АЛТ, указывающая на гепатопротекторный эффект [77]. Таким образом, гепатопротекторные эффекты ППЧ приводят к регенерации гепатоцитов посредством нескольких молекулярных механизмов.

7 ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ПЛАЦЕНТЫ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

В работах 1960-х годов была исследована эффективность ППЧ при лечении некоторых форм угрозы прерывания беременности [78, 79]. В исследованиях была показана протекторная роль экстракта плаценты при сохранении беременности.

В ряде работ рассматривается эффективность ПП при лечении климактерических симптомов.

Менопауза – физиологическое явление, связанное со старением организма и вызывающее вазомоторные симптомы (раздражительность, приливы, боль в суставах, вагинальную атрофию), которые связаны с прогredientным снижением уровней эстрогенов, прогестерона и других стероидов, что, в свою очередь, связано с угасанием функции яичников. Часто используемая при менопаузе заместительная гормональная терапия (ЗГТ) может приводить к нежелательным побочным эффектам, таким как тошнота, повышенная склонность к тромбозам, задержка жидкости, прибавка веса, повышение риска гиперплазии эндометрия, аденомы желудочно-кишечного тракта и т.д. Поэтому необходимы альтернативные подходы к эффективной и безопасной терапии в период перименопаузы.

В эксперименте было установлено, что ППЧ способствовали выживанию лютеиновых клеток яични-

ков [80]. Эффективность и безопасность ППЧ для облегчения климактерических симптомов изучалась в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на 108 пациентках. В группе женщин, которым проводилась терапия ППЧ (подкожные инъекции в область живота в течение 4 недель), наблюдалось значительное снижение индекса Купермана по сравнению с группой, получавшей плацебо (-12,30 и -7,15, соответственно, $p=0,012$) [81]. В другом исследовании пациентки 40–64 лет проходили 8-недельный курс инъекций ППЧ (подкожно в область живота). Женщинам из группы плацебо делали инъекции физиологического раствора. У пациенток, получавших терапию ППЧ, значительно сократилось число баллов по шкале степени менопаузы (MRS II) ($p=0,03$), при этом уровни 17-эстрадиола значительно повысились ($p=0,03$) [82]. Таким образом, ППЧ могут успешно использоваться при терапии климактерия.

По результатам рассмотренных исследований следует также отметить несколько принципиально разных путей введения ППЧ. В косметологии средства, содержащие плаценту, повсеместно используются в виде мазей, кремов, лосьонов, масок для волос и т.д., предназначенных для наружного применения. Для достижения устойчивых терапевтических результатов следует использовать фармацевтические технологии приготовления препаратов, подразумевающие высокую степень очистки, стандартизацию и сохранение активности ингредиентов в течение определенного срока. Существуют фармацевтические формы для подкожного (мезотерапия), внутримышечного введения и особо чистые формы для внутривенного введения.

Производство ППЧ для внутривенного введения предполагает жесткую стандартизацию по значению pH, высочайшую степень очистки от жировой фракции, высокомолекулярных белков, избытка хлорида натрия и т.д. Такие препараты должны производиться в условиях, способствующих сохранению биологической активности действующего начала ПЧ – пептидов, фрагментов белков и ростовых факторов. Сырьем для приготовления внутривенных форм ППЧ должна быть плацента абсолютно здоровой женщины, полноценно питающейся в течение всего срока беременности. В настоящее время таким условиям соответствует только один фармацевтический препарат – Лаеннек (Japan Bio Products, Япония), производящийся по стандартам GLP и GMP.

8 ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ПО ПРЕПАРАТУ ЛАЕННЕК

Исследование действия препарата Лаеннек на кожу проводилось на группе взрослых пациентов. При внутривенном капельном введении препарата Лаеннек

у пациентов значительно увеличилась концентрация IGF-1 в сыворотке крови, а также повысилось увлажнение кожи в середине лба и в уголках глаз, что может быть обусловлено повышением уровней IGF-1 [83].

Эффекты препарата Лаеннек оценивались также в ходе наблюдений за 60 пациентами (39 женщинами и 21 мужчиной в возрасте 28 ± 4 года) с атопическим дерматитом (АтД) средней ($n=42$) и тяжелой степеней ($n=18$). Пациенты с подтвержденным диагнозом АтД в стадии обострения были случайным образом разделены на 2 группы. Пациенты группы I (опытная группа, $n=30$, 20 женщин и 10 мужчин, средний возраст 25 ± 3 года) получали стандартную терапию АтД и препарат Лаеннек. Пациенты группы II (контрольная группа, $n=30$, 19 женщин и 11 мужчин, средний возраст $30 \pm 1,4$ года) получали только стандартную терапию, включающую мази с глюкокортикостероидами, смягчающие и увлажняющие средства, антигистаминные препараты. После завершения лечения динамическое наблюдение за пациентами было продолжено в течение 3 месяцев. Патологических изменений со стороны органов и систем на протяжении всего исследования выявлено не было.

Клинический положительный эффект от проведенной сочетанной терапии с препаратом Лаеннек отмечен у 28 из 30 пациентов (93%) с АтД. После курса лечения у 9 из 20 пациентов (45%) была достигнута полная клиническая ремиссия, а у 9 (45%) – отмечалось значительное улучшение состояния кожи и только у 2 пациентов (10%) не было отмечено явных терапевтических эффектов.

После применения препарата Лаеннек плотность кожи у пациентов с АтД изменилась: акустическая плотность кожи увеличилась до 53 баллов, в глубоких слоях дермы – до 70 баллов, средняя плотность достигла 56 баллов; толщина эпидермиса приблизилась к норме и составила в среднем 185 мкм; экзогенность кожи увеличилась до 20 баллов, толщина дермы уменьшилась до 1230 мкм.

В процессе лечения отмечалось уменьшение основных симптомов АтД (зуда, сухости кожи, количества папулезных высыпаний и т. д.) уже после 5 инъекции Лаеннек. Достоверное уменьшение индекса тяжести кожного зуда и показателей субъективной оценки пациентов отмечалось после 7 инъекции препарата Лаеннек. Отмечено достоверное уменьшение индекса SCORAD после полного курса лечения ($с\ 48 \pm 9$ до 23 ± 12 баллов). До начала лечения препаратом Лаеннек потребность в антигистаминных препаратах и топических ГКС отмечалась у 67% пациентов, тогда как к окончанию лечения такая потребность сохранялась лишь у 13% пациентов. Таким образом, применение препарата Лаеннек в комплексной терапии АтД приводит к более выраженному уменьшению основных клинических симптомов АтД по сравнению с применением стандартной терапии [84].

Эффективность использования препарата Лаеннек при решении эстетических проблем подтверждена клиническими исследованиями, проведенными на базе сети клиник RHANA с участием 130 пациентов обоего пола [85]. Пациентов, обратившихся в клинику, случайным образом разделили на две группы, принимая во внимание одинаковый возрастной диапазон; средний возраст пациентов составил 43 года (35–53 года). Основные жалобы пациентов – снижение умственной и физической работоспособности, повышенная утомляемость, признаки старения кожи.

Препарат Лаеннек применяли в качестве моно- (86 пациентам) и комбинированной терапии, дополнительно включавшей профессиональный косметический уход и применение косметических средств на основе гидролизата ПЧ для ежедневного ухода за кожей (44 пациентам).

Лаеннек вводили внутривенно капельно по стандартной схеме, смешивая 10 мл препарата с 250 мл физиологического раствора. Курс лечения включал 10 процедур, которые проводили 3 раза в неделю. При комбинированной терапии процедуры профессионального ухода проводили 1–2 раза в неделю, домашний уход подразумевал ежедневное использование назначенных косметических средств. Эффективность терапии в обеих группах оценивали в динамике при регулярном осмотре и опросе пациентов, а также путем сравнения клинико-лабораторных показателей (в том числе уровня IGF) и показателей, характеризующих функциональные параметры кожи лица и ее морфологическую структуру.

В ходе проведенных клинических исследований получены данные, свидетельствующие о том, что у всех пациентов, прошедших курс лечения препаратом Лаеннек, наблюдалось выраженное уменьшение симптомов хронической усталости, улучшение общего состояния, настроения, повышение тонуса, работоспособности, улучшение переносимости физических нагрузок, нормализация сна.

Эффект омоложения прямо коррелировал с уровнем IGF-1 в крови: он повысился с 194 нг/мл до 386 нг/мл к концу исследования, то есть практически в 2 раза. Столь существенное изменение невозможно объяснить только его присутствием в составе препарата. Наблюдаемая тенденция свидетельствует о потенцирующем влиянии препарата Лаеннек на функцию печени, в частности, на стимуляцию выработки гепатоцитами IGF.

Помимо иммуномодулирующей активности, препарат Лаеннек обладает гепатопротекторным действием, что является дополнительным преимуществом при его использовании у пациентов с АтД. У пациентов с тяжелой формой АтД отмечают признаки интоксикации, нарушения функции ЖКТ (в том числе гепатобилиарной системы), что требует проведения активной фармакотерапии. Гепатопротектор-

ный эффект препарата Лаеннек был более выражен у пациентов с изначально повышенным уровнем печеночных трансаминаз АсТ и АлТ: практически у всех наблюдаемых пациентов уровень АлТ и АсТ к концу лечения приходил в норму. Стабилизировались уровни холестерина и липидов в сыворотке крови. Объективные исследования функционального состояния кожи показали, что до лечения признаки дегидратации кожных покровов на лице отмечались примерно у половины пациентов обеих групп. Этот показатель составлял 39 ± 7 ед. при норме 70–100. Параметры эластичности кожи находились чуть ниже нижней границы возрастной нормы (42 ед. при норме 44–50). У всех пациентов также отмечалось неравномерное распределение меланина в коже, средний показатель содержания меланина составил 9,4 ед. [85]. После лечения данные показатели приблизились к норме: гидратация кожи составила 70 ± 7 ед., эластичность – 45 ед., средний показатель содержания меланина – 6,9 ед.

Таким образом, большое количество экспериментальных и клинических исследований экстрактов плаценты позволяет выделить следующие направления терапевтического использования ППЧ: эстетическая медицина (ранозаживление, улучшение состояния увлажненности и цвета кожи, нормализация пигментации и роста волос) и терапия (гепатопротекция,

нейропротекция и нейротрофическая терапия, иммуномодуляция, в том числе при терапии АтД, альтернативное лечение климактерических расстройств). Все эти эффекты ППЧ, наблюдавшиеся при подкожном, внутримышечном и внутривенном введении, способствуют улучшению качества и длительности жизни пациентов (рис. 5). Поэтому использование ПП весьма перспективно не только в эстетической медицине и терапии, но и в геронтологии.

9 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты анализа имеющихся данных по фармакологии и доказательной медицине экстрактов плаценты человека показывают, что они могут использоваться для иммунорегуляции, ранозаживления, при нейротрофической терапии, для нормализации пигментации кожи, восстановления волосяного покрова, гепатопротекции и в терапии климактерия. Рассмотренные клинические эффекты экстрактов плаценты являются следствием сложнейшего молекулярного состава плацентарных препаратов. Систематический анализ всех имеющихся данных относительно состава плацентарных препаратов и, особенно, белкового – важнейшее направление дальнейших биоинформационных исследований.

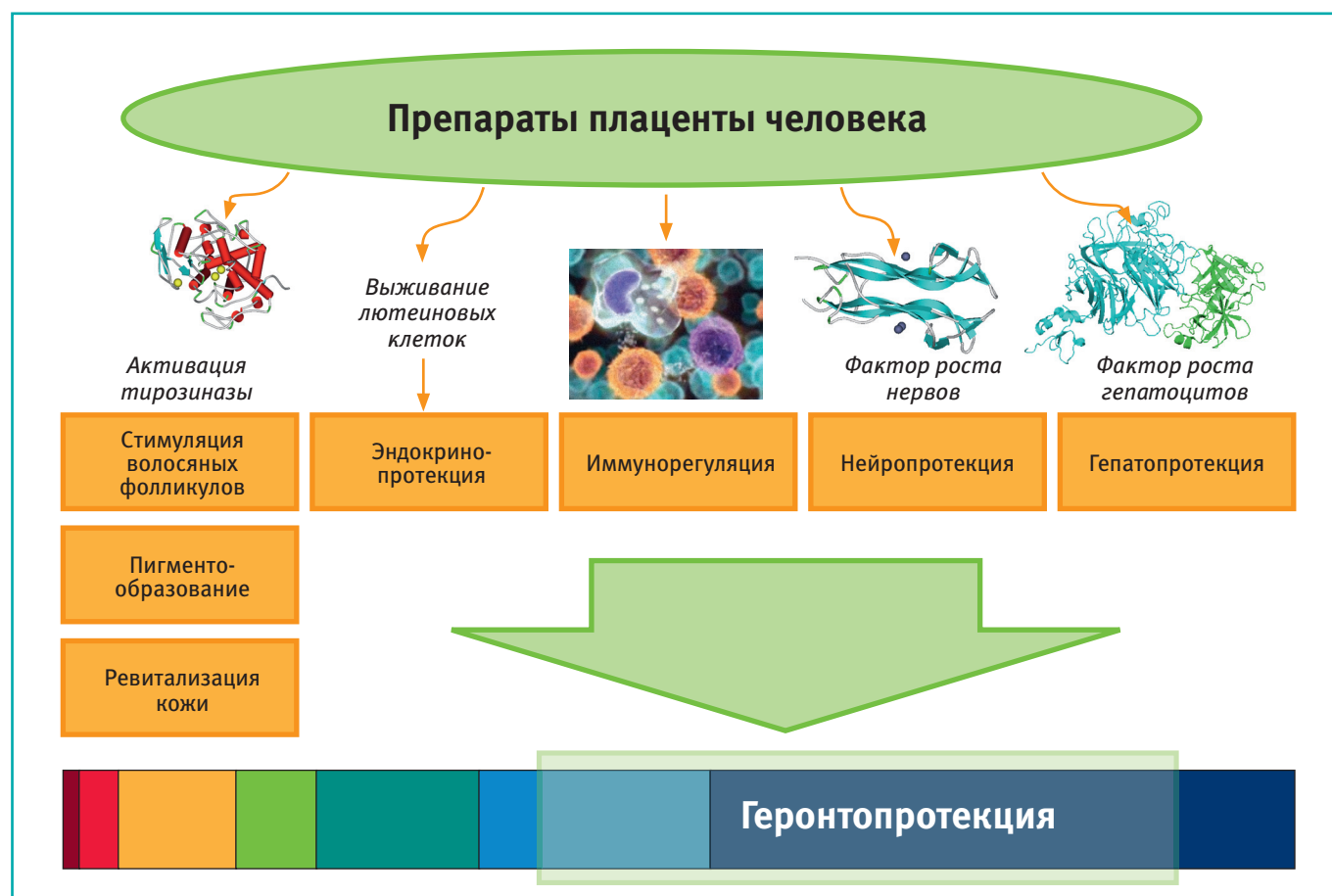


Рис. 5. Клинические эффекты препаратов из плаценты человека по данным мирового опыта применения

ЛИТЕРАТУРА

1. Филатов В.П. *Тканевая терапия (учение о био-генных стимуляторах). Стенограмма публических лекций, прочитанных для врачей в Центральном лектории Общества в Москве (изд. третье, дополн.). М.: Знание, 1955, 63 с.*
2. Bairoch A, Apweiler R. *The swiss-prot protein sequence data bank and its supplement TREMBL. Nucleic Acids Res 1997;25:31–26.*
3. Beyssac I, Martini MC, Cotte J. *Oestrogen identification and dosage in filatov human placenta extracts by high performance liquid chromatography. Int J Cosmet Sci 1986;8(4):175–188.*
4. Julliard JH, Shibasaki T, Ling N, Guillemin R. *High-molecular-weight immunoreactive beta-endorphin in extracts of human placenta is a fragment of immunoglobulin G. Science 1980;208(4440):183–185.*
5. Sastry BV, Tayeb OS, Barnwell SL, Janson VE, Owens LK. *Peptides from human placenta: methionine enkephalin and substance P. Placenta Suppl 1981;3:327–337.*
6. Sakura H, Aoki S, Ozawa T, Hashimoto T, Sakura N. *The neuropeptide, head activator, in human placenta and serum from pregnant women. Acta Endocrinol (Copenh) 1991;125(5):454–458.*
7. 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.*
8. Torshin I. Yu. *Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In «Bioinformatics in the Post-Genomic Era» series.*
9. Robinson ES, McKhann CF. *Immunological application of placental extracts. Am J Public Health Nations Health 1935;25(12):1353–1358.*
10. Caruselli M, Tigano F. *Effect of Filatov's placental extracts on some immunization phenomena. G Bacteriol Immunol 1953;46(1–2):15–23.*
11. Kludas M, Knoblauch R. *Therapy of psoriasis with placental extract. Med Klin (Munich) 1952;47(44):1459–1461.*
12. Novikova Z.I. *Effect of placenta suspension on the immunologic indicators and dynamics of skin changes in patients with palmar and plantar pustulous psoriasis, Vestn Dermatol Venerol 1985;(10):46–48.*
13. Trebula J. *Therapy of multiple sclerosis with placental extracts. Bratisl Lek Listy 1952;32(5–6):313–323.*
14. Dillon RN, Majnarich JJ. *Placental extract in treatment of rheumatoid arthritis. Northwest Med 1951;50(9):677–679.*
15. Burger G, Wenzel G. *Therapy of peripheral vascular disorders with placental extract. Med Klin (Munich) 1953;48(17):603–605.*
16. Togashi S, Takahashi N, Iwama M et al. *Antioxidative collagen-derived peptides in human placenta extract. Placenta 2002;23(6):497–502.*
17. Park SY, Phark S, Lee M et al. *Anti-oxidative and anti-inflammatory activities of placental extracts in benzo[a]pyrene-exposed rats. Placenta 2010;31(10):873–879.*
18. Kang SS, Woo SS, Im J et al. *Human placenta promotes IL-8 expression through activation of JNK/SAPK and transcription factors NF-kappaB and AP-1 in PMA-differentiated THP-1 cells. Int Immunopharmacol 2007;7(11):1488–1495.*
19. Kim YS, Park JJ, Sakoda Y et al. *Preventive and therapeutic potential of placental extract in contact hypersensitivity. Int Immunopharmacol 2010;10(10):1177–1184 Epub 2010 J.*
20. Chakraborty D, Basu JM, Sen P et al. *Human placental extract offers protection against experimental visceral leishmaniasis: a pilot study for a phase-I clinical trial. Ann Trop Med Parasitol 2008;102(1):21–38.*
21. Rogers BJ, Chang L, Yanagimachi R. *Glucose effect on respiration: possible mechanism for capacitation in guinea pig spermatozoa. J Exp Zool 1979;207(1):107–112.*
22. Kim JK, Kim TH, Park SW et al. *Protective effects of human placenta extract on cartilage degradation in experimental osteoarthritis. Biol Pharm Bull 2010;33(6):1004–1010.*
23. Garg R, Zahra F, Chandra JA et al. *A comparative study of injection placentrex and conventional therapy in treatment of pelvic inflammatory disease. J Indian Med Assoc 2008;106(7):463,467.*
24. Matter J. *Placental extracts in the treatment of periodontal diseases. SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd 1955;65(11):1111–1131.*
25. Gatti PL, Silvestrini-Biavati A, Rondelli C. *Placental extracts in periodontitis. Parodontol Stomatol (Nuova) 1984;23(2):157–160.*
26. Calvarano G, De Polis F, Sabatini G. *Treatment with placental extract in periodontal disease. Dent Cadmos 1989;57(1):85–86.*
27. Sinha SN, Gupta SC, Samuel KC, Misra UC. *Placental extract therapy in atrophic rhinitis. Eye Ear Nose Throat Mon 1976;55(1):59–61.*
28. Vecchi V, Faldella G, Paolucci G. *Use of a human placental extract. Human placental S fraction or HRPS fraction in therapy of children with asthmatic bronchitis. Minerva Pediatr 1977;29(20):1323–1330.*
29. Noferi A. *On the use of human gamma globulins extracted from placental serum in the therapy of infantile bronchial asthma. Folia Allergol (Roma) 1971;18(2):153–156.*

30. Tielsch R. *Treatment of skin defects with a natural placental extract.* *Wien Med Wochenschr* 1961;111:408–410.
31. Rodriguez O, Teofino HH. *Tissue therapy with colloidal placenta.* *Prensa Med Argent.* 1960;47:3256.
32. Marino H, Behaim F. *Influence of placental extracts on skin homografts.* *Dia Med* 1960;32:578–581.
33. Briguglio A. *On 100 cases of surgical diseases treated with a cold-sterilized placental extract.* *Minerva Med* 1962;53:3118–3123.
34. Martin P. *Treatment of severe fractures & pseudoarthrosis with the aid of concentrated placental extracts.* *Scalpel (Brux)* 1958;111(41):971–981.
35. Aberasturis Cabrera L. *Local treatment of burns with placental extracts; technic of application of placental extract prepared by Filatov's method in burns, original technic.* *Arch Med Infant* 1954;23(2):123–144.
36. O'Keefe EJ, Payne RE, Russell N. *Keratinocyte growth-promoting activity from human placenta.* *J Cell Physiol* 1985;124(3):439–445.
37. Nath S, Bhattacharyya D. *Cell adhesion by aqueous extract of human placenta used as wound healer.* *Indian J Exp Biol* 2007;45(8):732–738.
38. Chakraborty PD, Bhattacharyya D. *Isolation of fibronectin type III like peptide from human placental extract used as wound healer.* *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005;818(1):67–73.
39. Gwinn JL, Lee FA. *Radiological case of the month: hemophilia A.* *Am J Dis Child* 1976Mar;130(3):293–294.
40. Hong JW, Lee WJ, Hahn SB et al. *The effect of human placenta extract in a wound healing model.* *Ann Plast Surg* 2010;65(1):96–100.
41. Duc HT, Masse A, Bobe P et al. *Deviation of humoral and cellular alloimmune reactions by placental extracts.* *J Reprod Immunol* 1985;7(1):27–39.
42. Gupta R, Chattopadhyay D. *Glutamate is the chemotaxis-inducing factor in placental extracts.* *Amino Acids* 2009;37(2):359–366.
43. Chakraborty PD, Bhattacharyya D, Pal S, Ali N. *In vitro induction of nitric oxide by mouse peritoneal macrophages treated with human placental extract.* *Int Immunopharmacol* 2006;6(1):100–107.
44. Shidara Y. *Isolation and purification of placental coagulation inhibitor.* *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1984;36(12):2583–2592.
45. Sur TK, Biswas TK, Ali L, Mukherjee B. *Anti-inflammatory and anti-platelet aggregation activity of human placental extract.* *Acta Pharmacol Sin* 2003;24(2):187–192.
46. Hutton RA, Dandona P, Chow FP, Craft IL. *Inhibition of platelet aggregation by placental extracts.* *Thromb Res* 1980;17(3–4):465–471.
47. Jeremy JY, Barradas MA, Craft IL et al. *Does human placenta produce prostacyclin?* *Placenta* 1985;6(1):45–52.
48. Biswas TK, Auddy B, Bhattacharya NP et al. *Wound healing activity of human placental extracts in rats.* *Acta Pharmacol Sin* 2001;22(12):1113–1116.
49. Tiwary SK, Shukla D, Tripathi AK et al. *Effect of placental-extract gel and cream on non-healing wounds.* *J Wound Care* 2006;15(7):325–328.
50. Chandanwale A, Langade D, Mohod V et al. *Comparative evaluation of human placental extract for its healing potential in surgical wounds after orthopaedic surgery: an open, randomised, comparative study.* *J Indian Med Assoc* 2008;106(6):405–408.
51. Kaushal V, Verma K, Manocha S et al. *Clinical evaluation of human placental extract (placentrex) in radiation-induced oral mucositis.* *Int J Tissue React* 2001;23(3):105–110.
52. Micic S, Genbacev O. *Post-irradiation cystitis improved by instillation of early placental extract in saline.* *Eur Urol* 1988;14(4):291–293.
53. Shukla VK, Rasheed MA, Kumar M et al. *A trial to determine the role of placental extract in the treatment of chronic non-healing wounds.* *J Wound Care* 2004;13(5):177–179.
54. Ayan I, Esenkaya I, Karakaplan M et al. *The effect of human placental suspension on rat sciatic nerve healing.* *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41(2):140–146.
55. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемический инсульт.* М.: Медицина, 2002.
56. Торшин И.Ю., Громова О.А. *Плейотропный эффект церебролизина против воинствующего редукционизма.* *Казанский неврологический журнал им. Бехтерева* 2008;8:53–57.
57. Mattson MP, Mark RJ. *Excitotoxicity and excitoprotection in vitro.* *Adv Neurol* 1996;71:1–30; discussion 30–35.
58. Jean YY, Lercher LD, Dreyfus CF. *Glutamate elicits release of BDNF from basal forebrain astrocytes in a process dependent on metabotropic receptors and the PLC pathway.* *Neuron Glia Biol* 2008Feb;4(1):35–42.
59. Suzuki M, Nelson AD, Eickstaedt JB et al. *Glutamate enhances proliferation and neurogenesis in human neural progenitor cell cultures derived from the fetal cortex.* *Eur J Neurosci* 2006 Aug;24(3):645–653.
60. Meng H, Gao R, Dai Q, Qiao X. *Differential regulation of glutamate receptor-mediated BDNF mRNA expression in the cerebellum and its defects in stargazer mice.* *Neuropharmacology* 2007Jul;53(1):81–91.
61. Lipsky RH, Marini AM. *Brain-derived neurotrophic factor in neuronal survival and behavior-related plasticity.* *Ann N Y Acad Sci* 2007Dec;1122:130–143.

62. Mattson MP. *Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. Ann N Y Acad Sci* 2008Nov;1144:97–112.
63. Toti P, Ciarmela P, Florio P et al. *Human placenta and fetal membranes express nerve growth factor mRNA and protein. J Endocrinol Invest* 2006;29(4):337–341.
64. Ibanez CF. *Jekyll-Hyde neurotrophins: the story of proNGF. Trends Neurosci* 2002Jul;25(7):378.
65. Seo TB, Han IS, Yoon JH et al. *Growth-promoting activity of hominis placenta extract on regenerating sciatic nerve. Acta Pharmacol Sin* 2006;27(1):50–58.
66. Takeyama T. *Biochemical study on damaged brain. Effects of steroids and substances extracted from the cold placenta on edema and metabolism (author's transl). Nippon Geka Hokan* 1977;46(5):563–575.
67. Banerjee KK, Bishayee A, Chatterjee M. *Effects of human placental extract on brain monoamines and monoamine oxidase activity in rats. Tohoku J Exp Med* 1995;176(1):17–24.
68. Giroto G, Malinverni W. *Use of placental extract for the treatment of myopic and senile chorio-retinal dystrophies. Int J Tissue React* 1982;4(2):169–172.
69. Дудник Е.Н., Глазачев О.С., Калита А.В., Диброва Е.А., Федоров С.М. *Вегетативные перестройки при акупунктурной ревитализации пациентов с синдромом хронической усталости. Вестник новых медицинских технологий* 2007;XIV(3):61–63.
70. Mallick S, Singh SK, Sarkar C et al. *Human placental lipid induces melanogenesis by increasing the expression of tyrosinase and its related proteins in vitro. Pigment Cell Res* 2005;18(1):25–33.
71. Mallick S, Mandal SK, Bhadra R. *Human placental lipid induces mitogenesis and melanogenesis in B16F10 melanoma cells. J Biosci* 2002;27(3):243–249.
72. Pal P, Mallick S, Mandal SK et al. *A human placental extract: in vivo and in vitro assessments of its melanocyte growth and pigment-inducing activities. Int J Dermatol* 2002;41(11):760–767.
73. Mal'tsev VI, Kaliuzhnaia LD, Gubko LM. *Experience in introducing the method of placental therapy in vitiligo in Ukraine. Lik Sprava* 1995;(7–8):123–125.
74. Liu KX, Kato Y, Kaku T, Sugiyama Y. *Human placental extract stimulates liver regeneration in rats. Biol Pharm Bull* 1998;21(1):44–49.
75. Bishayee A, Banerjee KK, Chatterjee M. *Effects of human placental extract on hepatic drug metabolizing enzyme. Riv Eur Sci Med Farmacol* 1995;17(1):19–26.
76. Nakayama S, Kodama K, Oguchi K. *A comparative study of human placenta hydrolysate (Laennec) by intravenous or subcutaneous injection on liver regeneration after partial hepatectomy in normal and CCl4-induced cirrhosis rats. Nippon Yakurigaku Zasshi* 1989;94(5):289–297.
77. Минушкин О.Н., Калинин А.В., Масловский Л.В. и др. *Лаеннек: опыт внутривенного капельного введения при лечении некоторых диффузных заболеваний печени. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии* 2005;2:27–30.
78. Curone A. *Placental extracts in the treatment of some forms of threatened abortion. Minerva Ginecol* 1967;19(16):822–823.
79. Rossi R. *Contribution to the study of the treatment of threatened abortion by means of tissue therapy with placental extracts. Riv Ostet Ginecol Prat.* 1964;46:136–150.
80. Dharmarajan AM, Goodman SB, Atiya N et al. *Role of apoptosis in functional luteolysis in the pregnant rabbit corpus luteum: evidence of a role for placental-derived factors in promoting luteal cell survival. Apoptosis* 2004;9(6):807–814.
81. Lee YK, Chung HH, Kang SB. *Efficacy and safety of human placenta extract in alleviating climacteric symptoms: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Obstet Gynaecol Res* 2009;35(6):1096–1101.
82. Kong MH, Lee EJ, Lee SY et al. *Effect of human placental extract on menopausal symptoms, fatigue, and risk factors for cardiovascular disease in middle-aged Korean women. Menopause* 2008;15(2):296–303.
83. Liu K, Kaku Taiichi, Kobayashi Yuko, Sim C, Nakai Nobuaki. *Anti-aging effect of Laennec injection on normal adults. Clinical Pharmacology and Therapy* 2004;14(3):259–265.
84. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Шабанова И.Ф., Каримова И.М. *Первый опыт применения препарата Лаеннек при атопическом дерматите. Российский Аллергологический Журнал* 2010;1:97–104.
85. Ярилин А., Феденко Е., Каримова И. *Лаеннек – лекарственный препарат на основе гидролизата плаценты человека. Инъекционные методы в косметологии* 2010;4:30–38.