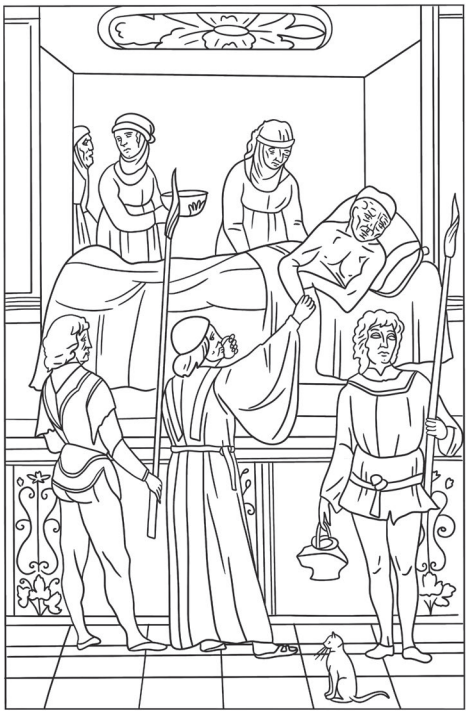
TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 94

3.2022

CONSILIUM MEDICUM | OmniDoctor

https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201408

BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Гидролизаты плаценты человека: от В.П. Филатова до наших дней

О.А. Громова[✉1,2], И.Ю. Торшин[1], А.Г. Чучалин[3], В.А. Максимов[2,4]

[1]ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;
[2]Фонд им В.П. Филатова, Москва, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[4]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация
Работы В.П. Филатова положили начало изучению и клиническому применению гидролизатов плаценты человека (ГПЧ). К настоящему времени в базе данных PubMed представлено более 5000 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям ГПЧ. Исследования пептидного состава ГПЧ, проводимые методами современной протеомики, позволили предложить комплекс молекулярных механизмов воздействия ГПЧ при различных патологиях. В статье рассмотрены эффекты ГПЧ на терапию заболеваний печени, атопического дерматита, вирусных инфекций (герпеса, COVID-19, вирусного гепатита), болезней перегрузки железом и синдрома хронической усталости. Стимулирование ГПЧ регенераторных возможностей организма важно для ускорения и улучшения качества ранозаживления, лечения заболеваний суставов и репродуктивной системы.

Ключевые слова: гидролизаты плаценты человека, гепатопротекция, хроническое воспаление
Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Максимов В.А. Гидролизаты плаценты человека: от В.П. Филатова до наших дней. Терапевтический архив. 2022;94(3):434–441. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201408

REVIEW

Human placenta hydrolysates: from V.P. Filatov to the present day: Review

Olga A. Gromova[✉1,2], Ivan Yu. Torshin[1], Alexander G. Chuchalin[3], Valeriy A. Maximov[2,4]

[1]Federal Research Center "Informatics and Management" of RAS, Moscow, Russia;
[2]Filatov's Fund, Moscow, Russia;
[3]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[4]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Abstract
Works of V.P. Filatov and his school laid the foundation for the study and clinical use of human placenta hydrolysates (HPH). To date, the PubMed database contains more than 5,000 publications on basic and clinical research on HPH. Studies of the peptide composition of HPH, carried out using the methods of modern proteomics, have made it possible to propose a complex of molecular mechanisms of the action of HPH in various pathologies. The article discusses the effects of HPH on the treatment of liver diseases, atopic dermatitis, viral infections (herpes, COVID-19, viral hepatitis), iron overload and chronic fatigue syndrome. Stimulation of HPH regenerative capabilities of the body is important for accelerating and improving the quality of wound healing, treatment of diseases of the joints and the reproductive system.

Keywords: human placenta hydrolysates, hepatoprotection, chronic inflammation
For citation: Gromova OA, Torshin IYu, Chuchalin AG, Maximov VA. Human placenta hydrolysates: from V.P. Filatov to the present day: Review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(3):434–441. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201408

Введение

Исследования научной школы В.П. Филатова, проводимые с начала 1930-х гг., позволили сформулировать учение об определенных «биогенных стимуляторах», которые являются действующим началом при проведении «тканевой терапии» [1]. Было показано, что биогенные стимуляторы в составе тканевых препаратов:

1) «не специфичны ни в гистологическом, ни в видовом отношении» (что подразумевает наличие определенных веществ в различных тканях различных организмов);
2) «действуют на весь организм и модулируют состояние систем органов»;
3) могут быть извлечены из тканей в виде «стерилизованных водных экстрактов» (содержащих, в частности, дикарбоновые кислоты, гормоны, ферменты и другие белки);
4) проявляют особые свойства в биологических тестах (заживление ран, влияние на обмен углеводов и др.);
5) модулируют «ферментативную деятельность организма» [2].

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Громова Ольга Алексеевна** – д-р мед. наук, проф., науч. рук. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН. Тел.: +7(499)135-24-29; e-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X

✉**Olga A. Gromova.** E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук, ст. науч. сотр. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН. ORCID: 0000-0002-2659-7998

Ivan Yu. Torshin. ORCID: 0000-0002-2659-7998

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук., проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», председатель правления Российского респираторного общества. ORCID: 0000-0002-5070-5450

Alexander G. Chuchalin. ORCID: 0000-0002-5070-5450

Максимов Валерий Алексеевич – д-р мед. наук, проф. каф. диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-4120-1071

Valeriy A. Maximov. ORCID: 0000-0003-4120-1071

Академик В.П. Филатов подчеркивал, что «химическая природа биогенных стимуляторов и механизм химических реакций, ведущих к образованию их в тканях и организмах, еще недостаточно изучены» и что необходимо внести «ясность в учение о биогенных стимуляторах» [1]. В настоящее время посредством использования методов современной биохимии, молекулярной биологии и постгеномной фармакологии (транскриптомика, протеомика, метаболомика) становится возможным внести искомую ясность в учение о биогенных стимуляторах, входящих в состав гидролизатов плаценты человека (ГПЧ).

В настоящее время, по данным PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), имеется более 5000 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям ГПЧ. Фундаментальные исследования пептидного [3], микроэлементного [4] и витаминного [5] состава ГПЧ позволили охарактеризовать степень фармацевтической стандартизации ГПЧ и в то же время сформулировать механизмы действия ГПЧ на молекулярном уровне. В частности, был проведен анализ пептидной фракции стандартизированного ГПЧ (СГПЧ) Лаеннек посредством высокоточной масс-спектрометрии, иммуноферментного анализа и секвенирования выделенных пептидов, позволивший сформулировать ряд ранее неизвестных молекулярных механизмов действия ГПЧ [3]. Результаты клинических исследований ГПЧ указывают на широкий спектр применения стандартизированных ГПЧ: гепатопротекция, иммуномодуляция, ранозаживление, противовирусные и противовоспалительные эффекты, повышение адаптационных резервов организма, лечение климактерических расстройств [6].

В настоящей статье систематизированы результаты фундаментальных и клинических исследований ГПЧ. В анализируемый массив литературы вошло 5476 публикаций, найденных в базе данных PubMed по запросу: «(placenta extract*) OR (placental extract*) OR (placenta* hydrolysat*)». Анализ этого массива научных публикаций проведен с использованием современных подходов к машинному обучению, развиваемых в рамках топологического подхода к распознаванию [7]. Далее последовательно рассмотрены эффекты ГПЧ на лечение заболеваний печени и других внутренних органов, заживление ран, поддержание состояния кожи, терапию синдрома хронической усталости, лечение заболеваний суставов, атопического дерматита (АтД), вирусных и бактериальных инфекций, а также применение препаратов ГПЧ в лечении заболеваний, связанных с репродуктивной сферой.

Лечение заболеваний печени

ГПЧ применяется для лечения алкогольных и неалкогольных стеатогепатитов [8], вирусно-паразитарных заболеваний печени [9], улучшения моторной функции билиарного тракта [10]. ГПЧ улучшают эффективность противовирусной терапии хронических гепатитов в стадии цирроза и устраняют резистентность к противовирусным препаратам, снижая выраженность нежелательных явлений (гипертермия, мышечная слабость, панцитопения) [11]. Молекулярные механизмы гепатопротекторного действия ГПЧ включают:

1) цитопротекцию;
2) восстановление чувствительности клеток к глюкозе;
3) нормализацию артериального давления;
4) устранение дислипидемии;
5) противовоспалительный эффект;
6) антиоксидантный эффект [12].

СГПЧ снижал гепатотоксичность метотрексата у крыс посредством регулирования антиоксидантных и противовоспалительных реакций. В течение 2 нед самцам крыс вводили метотрексат (5 мг/кг *per os*) либо при введении инъекций СГПЧ (10 мг/кг внутрибрюшинно, опытная группа), либо при отсутствии инъекций ГПЧ (контроль). У крыс, получавших метотрексат, отмечено значимо (p<0,01) повышенное содержание ферментов печени аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, общего билирубина, общего холестерина и триглицеридов. Инъекции СГПЧ значимо снижали повышенные уровни этих биомаркеров (p<0,001). Кроме того, инъекции ГПЧ снижали уровень малонового диальдегида (биомаркер окислительного стресса), повышали уровень антиоксиданта глутатиона и активность антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в печени. Применение ГПЧ способствовало снижению концентрации провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкинов (ИЛ)-6 и 10, которые повышались под действием метотрексата. Гистопатологические исследования показали, что метотрексат вызывает выраженные нарушения структуры клеток и провоспалительные повреждения структуры тканей печени, тогда как введение ГПЧ способствовало устранению этих нарушений [13].

Антиапоптотические эффекты ГПЧ Лаеннек *in vivo* и *in vitro* установлены при гепатотоксичности у крыс, вызванной бактериальными липополисахаридами. Крысам вводили липополисахариды совместно с ГПЧ либо без него (контроль). По сравнению с контролем, применение ГПЧ эффективно защищало гепатоциты от апоптоза, приводя к снижению активности АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы, уменьшению концентрации ИЛ-6 и ФНО-α при одновременном повышении уровня внутриядерного антигена пролиферирующих клеток (белок PCNA). ГПЧ активировал экспрессию антиоксидантных ферментов СОД1/СОД2, глутатионпероксидазы и каталазы, что способствовало снижению концентраций активных форм кислорода в цитозоле и в митохондриях [14].

СГПЧ снижал выраженность фиброза печени на модели неалкогольного стеатогепатита, вызванной диетарным дефицитом метионина и холина у мышей. Эффекты СГПЧ (Лаеннек) были изучены на линии мышей dB/dB, для которых характерны ожирение и инсулинорезистентность. Холиндефицитная диета вызвала атрофию печени, сопровождавшуюся фиброзом синусов печени. СГПЧ дозозависимо снижал периваскулярный фиброз и экспрессию профибротических генов *Acta2* (актин), *Col1a1* (коллаген) и *Tgfb1* (трансформирующий фактор роста) в звездчатых клетках печени, также ингибируя сигнальный каскад Smad-белков (передача сигналов от рецептора Tgfb1). СГПЧ повышал интенсивность экспрессии генов, кодирующих антиоксидантные ферменты каталазу (ген *Cat*), СОД1 (ген *Sod1*), хинон-редуктазу (ген *Nqo1*), гемоксидазу (ген *Hmox1*). Также ГПЧ повысил интенсивность экспрессии гена транскрипционного фактора *NRF2*, регулирующего гены антиоксидантного ответа [15]. Применение СГПЧ в модели неалкогольного стеатогепатита также снижает содержание ФНО-α и металлопротеиназы-9, повышая экспрессию синтетазы азота и антиапоптотических факторов bcl-2 и bcl-xL [16].

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

https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201408

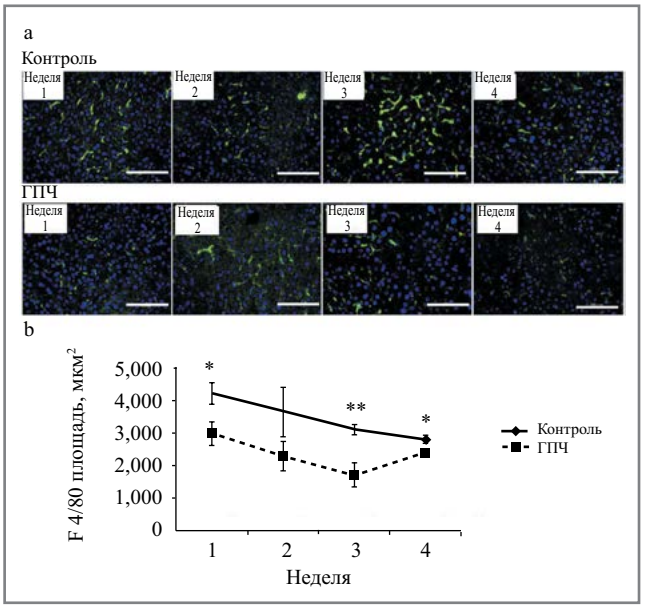


Рис. 1. **Влияние СГПЧ на накопление макрофагов при перегрузке железа *in vivo*:** *a* – иммуноокрашивание на F4/80 (основной маркер макрофагов) в срезах образцов печени, собранных у мышей на диете с избытком MCD-Fe в течение указанного времени, с обработкой СГПЧ или без нее. Зеленый – F4/80; синий – DAPI (окраска на ДНК). Шкала = 100 мкм; *b* – количественные оценки общей площади F4/80-положительных клеток на 200 полей микроскопа [25].

Примечание. **p*<0,05, ***p*<0,01 – эффект СГПЧ по сравнению с контролем.

Fig. 1. **Influence of SHPH on macrophage accumulation during iron overload *in vivo*:** *a* – immunostaining for F4/80 (a major macrophage marker) in sections of liver samples collected from mice on a diet with an excess of MCD-Fe for the indicated time, with or without treatment with CHS. Green – F4/80; Blue – DAPI (staining for DNA). Scale = 100 μm; *b* – quantification of the total area of F4/80-positive cells per 200 microscope fields [25].

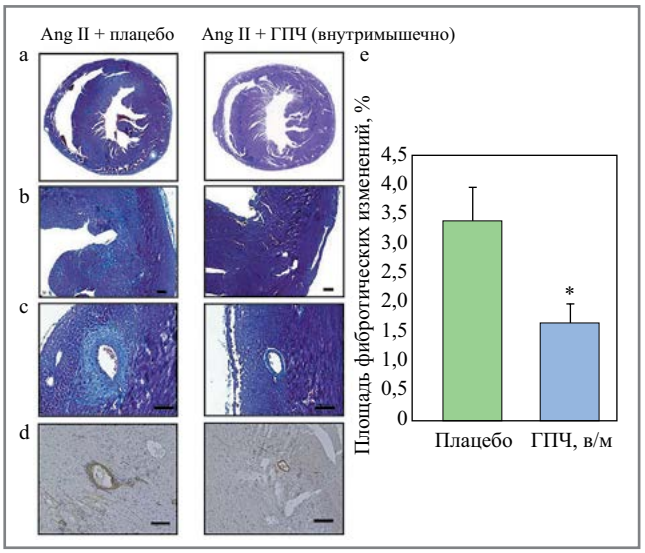


Рис. 2. **Влияние ГПЧ на модель гипертрофии и фиброза сердца у мышей:** *a* – окрашивание по Массону срезов сердца, обработанных ангиотензином (Ang II) в течение 7 сут; *b* – увеличение части стенки левого желудочка. Окрашивание в синий цвет указывает на интерстициальный фиброз; *c* – окрашивание по Массону, показывающее периваскулярный фиброз (синее окрашивание) вокруг коронарной артерии; *d* – иммуноокрашивание αSMA в стенке левого желудочка указывает на обильные миофибробласты в ткани, заживающей после 7 дней воздействия коронарной ишемии. Масштабные линейки в *b*, *c*, *d* составляют 100 мкм; *e* – процентное соотношение фиброзных площадей. Площадь фиброза на поле микроскопа рассчитывалась при 100-кратном увеличении [25].

Примечание. **p*<0,05.

Fig. 2. **Effect of SHPH on a model of cardiac hypertrophy and fibrosis in mice:** *a* – Masson staining of heart sections treated with angiotensin (Ang II) for 7 days; *b* – enlargement of part of the wall of the left ventricle. Blue staining indicates interstitial fibrosis; *c* – Masson stain showing perivascular fibrosis (blue) around the coronary artery; *d* – αSMA immunostaining in the left ventricular wall indicates abundant myofibroblasts in tissue healing after 7 days of exposure to coronary ischemia. Scale bars in *b*, *c*, *d* are 100 μm; *e* – percentage of fibrous areas. The area of fibrosis in the microscope field was calculated at 100x magnification [25].

диеты и других факторов образа жизни, приводило к значительному снижению активности АСТ, АЛТ и улучшению гистологической картины печени [17].

Об использовании ГПЧ для протекции других внутренних органов

СГПЧ характеризуются протективными эффектами по отношению не только к печени, но и другим внутренним органам (легкие, почки, сердце, мозг, мышцы и др.). Применение ГПЧ снижало структурные изменения легких, индуцированные амиодароном [18], показало кардиопротекторное действие на модели адреналинового повреждения сердца [19], подавляло гипертрофию и фиброз тканей сердца на модели кахексии [20], может способствовать снижению саркопении [21], нейропротекции [22] и защите органов от гемосидероза [23].

Напомним, что отложения железа в печени характерны для пациентов с хроническим гепатитом, циррозом, неалкогольным стеатогепатитом и являются признаком ухудшения состояния пациента. ГПЧ Лаеннек способствует элиминации гемосидероза – избыточных отложений неорганического железа в тканях. В составе СГПЧ идентифицированы 19 пептидов, важных для регулировки гомеостаза железа. Регулируя уровни гепцидина, основного гормона гомеостаза железа, снижая интенсивность синтеза ферритина, а также проявляя противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, эти пептиды способствуют устранению нарушений обмена железа [24]. Данные результаты подтверждены на модели хронической перегрузки железом у крыс, которая воспроизводилась посредством длительного (2 мес) приема $FeSO_4$ или полимальтозного железа. СГПЧ Лаеннек приводил к уменьшению повреждения гепатоцитов и гемосидероза печени, почек и головного мозга [23].

Показано также влияние СГПЧ на метаболизм 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%). Гемосидероз вокруг воротной вены печени развивался уже спустя 1 нед диеты, перегруженной железом. Эта диета вызвала повышение уровня гепсидина (который ускоряет выведение железа из организма) в сыворотке крови, накопление активированных макрофагов в

синусах печени, повышенную экспрессию в печени генов, связанных с воспалением и окислительным стрессом. Применение СГПЧ привело к заметному снижению отложения железа в печени с соответствующим увеличением уровня экскреции железа с желчью, снижением накопления активированных макрофагов (**рис. 1**) [25].

СГПЧ подавляет гипертрофию и фиброз тканей сердца на модели кахексии у мышей, индуцированной ангиотензином II (Ang II). ГПЧ сохранял массу тела, процент жировых отложений, мышечную массу тела без какого-либо воздействия на количество потребляемой пищи. Инфузия Ang II вызывала гипертрофию и фиброз сердца, а СГПЧ подавлял воспаление и окислительный стресс в митохондриях (**рис. 2**) [20].

В экспериментах на культурах эндотелиоцитов (линии HUVEC и EA.hy926) показано, что добавление гидролизата свиной плаценты уменьшает нарушения функции эндотелиоцитов, вызванные высоким содержанием глюкозы в культуре. Под воздействием гидролизата отмечено значительное увеличение жизнеспособности и миграции клеток в условиях глюкозного стресса, зарегистрировано восстановление активации каскадов PI3K/Akt/ERK1/2 [26].

Антиоксидантное действие СГПЧ исследовано на клеточной модели саркопении. Мышечные клетки линии C2C12, предварительно обработанные H_2O_2, при добавлении СГПЧ значимо (+15%) увеличивали жизнеспособность. ГПЧ восстанавливал морфологию миоцитов до состояния клеток, культивируемых в нормальных условиях. Сниженная гибель миоцитов при добавлении ГПЧ была связана со снижением интенсивности экспрессии миостатина – белка, который подавляет рост и дифференцировку мышечной ткани [21].

При воздействии на культуру первичных культивируемых кортикальных нейронов, обработанных амилоидным белком, стандартизированный гидролизат плаценты лошади (JBP-F-02) усиливал нейрогенез, дозозависимо увеличивая число нервных стволовых клеток и длину дендритов [27].

СГПЧ ослаблял неврологические симптомы в экспериментальном рассеянном склерозе на модели аутоиммунного энцефаломиелита, вызванного инъекцией гликопротеина миелиновых олигодендроцитов MOG. Лечение СГПЧ начинали с 4-го дня после инъекции MOG путем внутрибрюшинного введения (0,2 мг/кг СГПЧ, через день, 4 нед). Введение СГПЧ значимо снижало среднее значение балла клинической тяжести течения аутоиммунного энцефаломиелита у мышей, уменьшало выраженность системного воспаления и ослабляло демиелинизацию. Концентрация ИЛ-23 (активирует провоспалительные Т-клетки типа Th_{17}) достоверно снижалась в сыворотке крови, а концентрация ИЛ-27 (поддерживает баланс про- и противовоспалительных процессов) значимо увеличивалась [22].

Воздействие ГПЧ на заживление ран и состояние кожи

Регенераторное действие СГПЧ обусловлено особенностями пептидного состава, который способствует активации рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) [28]. Экспериментальные исследования показали эффективность СГПЧ для ускорения ранозаживления в модели лоскутной раны [29], эпителизации ран роговицы [30], нормализации пигментации кожи [31] (что важно для профилактики так называемого порфиринового старения кожи [32]). СГПЧ также способствует нормализации роста волос [33]. В клинической практике очерчены перспективы применения СГПЧ для лечения рубцовых изменений кожи [34]. СГПЧ применяют для лечения подслизистого фиброза полости рта [35]. Разработан способ лечения хронического воспаления при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки рта с элементами гиперкератоза [36].

Антистрессовые эффекты и терапия синдрома хронической усталости

Продемонстрированы возможности использования ГПЧ в восстановительном лечении и в терапии пациентов с синдромом хронической усталости [37–39]. Применение ГПЧ было эффективно при синдроме хронической усталости в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [40]. Положительные эффекты ГПЧ при синдроме хронической усталости связаны, в частности, с модуляцией функции митохондрий специфическими пептидами в составе ГПЧ [41]. Кроме того, на модельном организме *Caenorhabditis elegans* в условиях теплового, токсического и оксидативного стресса показано, что добавление ГПЧ увеличивало продолжительность жизни *C. elegans* на 92% по сравнению с контролем. Геропротекторные эффекты ГПЧ Лаеннек связаны с наличием в его составе фрагментов проэнкефалина А и пептидов-ингибиторов таргетных белков CDK1, IKKB, mTOR [42, 43].

Лечение заболеваний суставов и костной ткани

Показано влияние СГПЧ на заживление связок у крыс (n=99). ГПЧ поддерживал число активированных макрофагов, аналогичное интактной группе. В результате применения ГПЧ отмечены более низкие уровни дегенеративных изменений через 4 нед после лечения, повышенная экспрессия коллагена I типа и теномодулина в хондроцитах (p<0,05) [44]. Интересно также отметить, что ГПЧ поддерживал дифференциацию и ангиогенез в ткани пульпы зубов, способствуя образованию дентина, одонтобластических слоев и дентинальных канальцев [45].

Результаты экспериментальных исследований препаратов на основе СГПЧ демонстрируют перспективность их применения в терапии остеартрита [46]. Так, например, показан эффект инъекций ГПЧ Лаеннек у пациентов с остеоартритом коленного сустава: после 5-недельного курса лечения ГПЧ состояние пациентов улучшалось по шкале Келлгрена–Лоуренса на фоне снижения отечности коленного сустава [47].

О применении ГПЧ в лечении АтД

В многочисленных исследованиях установлена эффективность использования СГПЧ в терапии АтД. Наличие в составе СГПЧ пептидов с противовоспалительными свойствами (фрагменты проэнкефалина, пептиды-ингибиторы каскада NF-κB [48]) и высокая степень стандартизации и очистки от примесей (которые могут вызывать аллергические реакции) [4–6] указывают на перспективность использования СГПЧ в лечении аллергии и АтД. К примеру, применение ГПЧ Лаеннек в комплексной терапии АтД у пациентов 18–52 лет приводило к существенному уменьшению степени выраженности основных клинических симптомов АтД по шкалам SCORAD и IGA по сравнению с применением стандартной схемы терапии [49].

Антибактериальные и противовирусные свойства ГПЧ

Анализ ГПЧ Лаеннек позволил выделить 14 пептидов, характеризующихся потенциальным противовирусным

https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201408

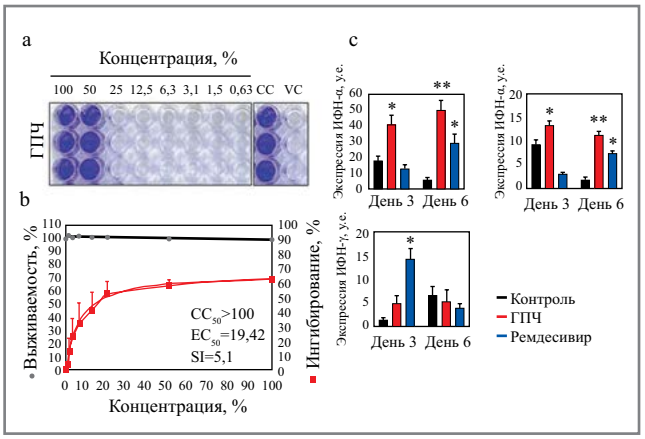


***Рис. 3.* Эффекты ГПЧ против вируса SARS-CoV-2:** *a* – эффекты *in vitro* (клетки линии Vero). CC_{50} – цитотоксическая концентрация 50%; EC_{50} – эффективная концентрация 50%; SI – индекс селективности; *b* – эффекты *in vivo* (хорьки); *c* – сравнение экспрессии мРНК генов, кодирующих ИФН-α, β, γ в легочной ткани хорьков, инфицированных SARS-CoV-2. Проведено сравнение с противовирусным препаратом ремдесивир [25].

Примечание. **p*<0,05, ***p*<0,01. День 3, День 6 – дни после инфицирования вирусом.

***Fig. 3.* Effects of SHPH against the SARS-CoV-2 virus:** *a* – In vitro effects (Vero cells). CC_{50} – cytotoxic concentration 50%; EC_{50} – effective concentration 50%; SI is the selectivity index; *b* – effects *in vivo* (ferrets); *c* – comparison of mRNA expression of genes encoding IFN-α, β, γ in the lung tissue of ferrets infected with SARS-CoV-2. A comparison was made with the antiviral drug remdesivir [25].

действием на всех стадиях жизненного цикла вирусов. Пептиды ГПЧ могут тормозить активацию вирусов (ингибирование белка HCFC1), слияние вирусной оболочки с плазматической мембраной на стадии инфицирования вирусом клетки-хозяина (ингибирование белка CD4), репликацию вируса (ингибирование белка CTBP1), созревание вириона (ингибирование белков CRM1, VPS4B, TPR, пролин-изомеразы), отпочковывание вирусных частиц от клеточной мембраны (ингибирование белка NEDD4) [48].

Показана эффективность стандартизированных ГПЧ в лечении генитальной рецидивирующей герпес-вирусной инфекции 1 и 2-го типа. Дополнение терапии ацикловиром ГПЧ Лаеннек приводило к уменьшению длительности проявления повышенной температуры тела, озноба, головной боли, зуда и жжения [50].

Установлено прямое противовирусное действие ГПЧ Лаеннек против SARS-CoV-2. В эксперименте *in vitro* ГПЧ дозозависимо ослаблял репликацию вируса в культуре клеток линии Vero (клетки инфицировали SARS-CoV-2 и далее культивировали с ГПЧ в течение 72 ч). В эксперимент *in vivo* на хорьках применение ГПЧ приводило к снижению потерь массы тела и количества вирусов в смывах из носа, носовых раковинах и легких. ГПЧ усиливал экспрессию генов ИФН 1 и 2-го типов, что указывает на системную противовирусную эффективность ГПЧ (**рис. 3**) [51].

ГПЧ Лаеннек эффективен для лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 на фоне гиперферритинемии. Как известно, гиперферритинемия при COVID-19 ассоциирована с дисфункцией печени и повышенным риском развития так называемого цитокинового шторма. Применение ГПЧ (6 мл на 350 мл 0,9% раствора NaCl, внутривенно, капельно первые 3 дня, с 4-го дня – 6 мл на 250 мл 0,9% раствора NaCl) у пациентов 39–86 лет с длительным застойным течением COVID-19 приводило к положительной клинической динамике: снижению концентрации 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), уменьшению объема повреждения легких по данным компьютерной томографии (в среднем на 10%; *p*=0,0027), повышению относительного содержания лимфоцитов (+8%; *p*=0,04), нормализации маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ), креатинина, а также систолического артериального давления (*p*<0,05). Все пациенты, получавшие Лаеннек, выздоровели в течение 3–15 дней после начала применения препарата и были выписаны с отрицательным ПЦР-тестом на вирус SARS-CoV-2 [52].

ГПЧ также проявляют антибактериальные эффекты и тормозят рост колоний патогенных бактерий (так называемые биопленки). Обработка бактериальных колоний ГПЧ приводила к уменьшению количества внеклеточной ДНК (которая является маркером активности биопленки). Кроме того, ГПЧ противодействовал росту патогенной флоры в модели раны, содержащей биопленки [53].

ГПЧ в лечении заболеваний репродуктивной системы

Показан терапевтический эффект ГПЧ Лаеннек на токсичность яичек, вызванную доксорубицином, у самцов крыс. При воспроизведении модели отмечено значительное снижение содержания тестостерона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в сыворотке крови по сравнению с интактным контролем. Применение ГПЧ тормозит эти неблагоприятные гормональные воздействия доксорубицина [54].

ГПЧ улучшает инвазию трофобласта посредством регуляции экспрессии гена *HLA-G*. Регулируемая трофобластная инвазия и иммуномодуляция на границе фето-материнской области важны при имплантации и развитии плода [55]. Стандартизированный ГПЧ эффективен в лечении бесплодия у пациенток с недостаточной пролиферацией эндометрия. По данным М-эхографии применение ГПЧ приводило к значимому росту толщины эндометрия в пролиферативной фазе цикла, причем без стимуляции гиперпролиферации эндометрия. Положительный результат сохранялся как минимум на протяжении 6 мес после окончания терапии [56].

ГПЧ также применяют в лечении гипопластического хронического эндометрита – аутоиммунного заболевания, приводящего к бесплодию и невынашиванию. В то время как стандартная терапия (антибиотикии) не оказывает влияния на клеточный состав эндометрия, использование ГПЧ приводило к нормализации клеточного состава (показатели CD3+, CD4+, CD8+, CD56+) эндометрия, снижению аутоиммунизации (иммуноглобулин G), улучшению кровоснабжения мио- и эндометрия и утолщению эндометрия без гиперпролиферации [57].

Заключение

Результаты, полученные научной школой В.П. Филатова, легли в основу нового направления в фармакологии, связанного с изучением и применением многокомпонентных пептидных препаратов. К последним относятся, в частности, ГПЧ. Сложный состав СГПЧ требует стандартизации по различным компонентам состава (аминокислоты, жирные кислоты, пептиды, микроэлементы и др.). Расшифровка

механизмов молекулярного действия СГПЧ становится возможной в контексте постгеномной фармакологии. Фундаментальные и клинические исследования СГПЧ для парентерального введения показали перспективность применения ГПЧ для регенерации тканей организма (восстановление паренхимы печени, ранозаживление и др.), снижения системного хронического воспаления и поддержки противовирусного иммунитета. Дополнение общепринятой терапии препаратами ГПЧ улучшает результаты лечения гепатитов различной этиологии (в том числе вирусного гепатита), герпетической инфекции, COVID-19, гемохроматоза, остеоартрита, хронического эндометрита, диффузной алопеции, рубцовых изменений кожи, АтД и синдрома хронической усталости.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

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

Authors' contribution. 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, acquisition, analysis, interpretation of data for 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.

Источник финансирования. Статья написана в рамках исследований по гос. заданию РАН «Математические методы анализа данных и прогнозирования» № 0063-2019-0003. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The article was written as part of research on the state task of the Russian Academy of Sciences "Mathematical methods of data analysis and forecasting" No. 0063-2019-0003. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АтД – атопический дерматит
ГПЧ – гидролизат плаценты человека
ИЛ – интерлейкин
ИФН – интерферон
СГПЧ – стандартизованный гидролизат плаценты человека
СОД – супероксиддисмутаза
ФНО-α – фактор некроза опухоли α
Ang II – ангиотензин II

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Филатов В.П. Тканевая терапия. Клиническая медицина. М., 1950, Т. XXVIII, №1, с. 22-8 [Filatov VP. Tkanevaya terapiya. Klinicheskaia meditsina. Moscow, 1950, T. XXVIII, No.1, p. 22-8 (in Russian)].
2. 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: Pechatnoe biuro "Modul'", 2022 (in Russian)].
3. Торшин И.Ю., Згода В.Г., Громова О.А., и др. Анализ легкой 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 Russian)].
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю., и др. Препарат Лаеннек: элементный состав и фармакологическое действие. *Пластическая хирургия и косметология*. 2011;2:327-33 [Gromova OA, Torshin IYu, Volkov AYu, et al. Preparation Laennec: elemental composition and key role in the pharmacological action. *Plastic Surgery and Cosmetology*. 2011;2:327-33 (in Russian)].
5. Гилельс А.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., и др. Экспериментальный анализ витаминного состава препарата «Лаеннек». *Вестник эстетической медицины*. 2013;12(3):80-7 [Gilels AV, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Experimental analysis of the vitamin composition of the Laennec preparation. *Bulletin of Aesthetic Medicine*. 2013;12(3):80-7 (in Russian)].
6. Торшин И.Ю., Громова О.А. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;170(10):79-89 [Torshin IYu, Gromova OA. Worldwide experience of the therapeutic use of the human placental hydrolytes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1(10):79-89 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89
7. 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):146-63 [Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, et al. Analysis of 19.9 million publications from the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and the phenomenon of «fake news». *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):146-63 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021
8. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Елизаветина Г.А., и др. Применение препарата Лаеннек в гастроэнтерологической практике. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2014;50:18-23 [Minushkin ON, Maslovsky LV, Yelizavetina GA, et al. Administration of Laennec in Gatroenterology. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya*. 2014;50:18-23 (in Russian)].
9. Пальцев А.И., Еремина А.А., Торгашов М.Н. Гепатозащитная роль гидролизата плаценты – Лаеннека в лечении больных с вирусно-паразитарными заболеваниями печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;11(135):94-9 [Paltsev AI, Eremina AA, Torgashov MN. Hepatoprotective role of placenta hydrolyzate – Laennec in the treatment of patients with viral and parasitic liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;11(135):94-9 (in Russian)].
10. Максимов В.А., Бунтин С.Е., Бунтина В.Г., и др. О влиянии плацентарного препарата Лаеннек на моторную функцию билиарного тракта у пациентов с жировой дистрофией печени. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2015;37:12-5 [Maksimov VA, Buntin SE, Buntina VG, et al. Regarding an Influence of Placental Drug Laennec on Motor Function of Biliary Tract in Patients

with Fatty Liver Dystrophy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya*. 2015;37:12-5 (in Russian)].

11. 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. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;148(12):98-109 (in Russian)].
12. 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 Russian)].
13. 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;88(6):961-71. DOI:10.1007/s00280-021-04349-4
14. 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;42(5):2569-83. DOI:10.3892/ijmm.2018.3830
15. 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
16. Yamauchi A, Kamiyoshi A, Koyama T, et al. Placental extract ameliorates non-alcoholic steatohepatitis (NASH) by exerting protective effects on endothelial cells. *Heliyon*. 2017;3(9):e00416. DOI:10.1016/j.heliyon.2017.e00416
17. 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;45(9):1034-40. DOI:10.1111/hepr.12432
18. Samiei F, Jamshidzadeh A, Noorafshan A, Ghaderi A. Human Placental Extract Ameliorates Structural Lung Changes Iinduced by Amiodarone in Rats. *Iran J Pharm Res*. 2016;15(Suppl.):75-82.
19. Жидоморов Н.Ю., Громова О.А., Торшин И.Ю., и др. Лаеннек как кардиопротектор. *Эстетическая медицина*. 2013;4:531-8 [Zhidomorov NYu, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Laennek kak kardioprotektor. *Esteticheskaya meditsina*. 2013;4:531-8 (in Russian)].
20. Yamauchi A, Kamiyoshi A, Sakurai T, et al. Placental extract suppresses cardiac hypertrophy and fibrosis in an angiotensin II-induced cachexia model in mice. *Heliyon*. 2019;5(10):e02655. DOI:10.1016/j.heliyon.2019.e02655
21. Bak DH, Na J, Im SI, et al. Antioxidant effect of human placenta hydrolysate against oxidative stress on muscle atrophy. *J Cell Physiol*. 2019;234(2):1643-58. DOI:10.1002/jcp.27034
22. 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;11(1):14. DOI:10.1186/s13317-020-00137-x
23. 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. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2017;2:39-44 (in Russian)].
24. 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):68-80 [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):413-25 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.070
25. 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;5(5):e01637. DOI:10.1016/j.heliyon.2019.e01637
26. Nensat C, Songjang W, Tohtong R, et al. Porcine placenta extract improves high-glucose-induced angiogenesis impairment. *BMC Complement Med Ther*. 2021;21(1):66. DOI:10.1186/s12906-021-03243-z
27. de Toledo A, Nomoto K, Hirano E, Tohda C. Horse Placental Extract Enhances Neurogenesis in the Presence of Amyloid β. *Nutrients*. 2021;13(5):1672. DOI:10.3390/nu13051672
28. 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;17(5):821-9. DOI:10.1111/jocd.12434
29. 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;32(4):304-13. DOI:10.1080/08941939.2017.1417518
30. Nagata M, Nakamura T, Hata Y, et al. JBP485 promotes corneal epithelial wound healing. *Sci Rep*. 2015;5:14776. DOI:10.1038/srep14776
31. 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):2103-6. DOI:10.1080/14786419.2014.986660
32. 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):70-7 [Gromova OA, Torshin IYu, Dibrova EA, et al. Molekuliarnye mekhanizmy vozdeistviia ekstraktov platsenty cheloveka na pigmentoobrazovanie kozhi. *Vestnik esteticheskoi meditsiny*. 2012;11(3):70-7 (in Russian)].
33. Kwon TR, Oh CT, Choi EJ, et al. Human placental extract exerts hair growth-promoting effects through the GSK-3beta signaling pathway in human dermal papilla cells. *Int J Mol Med*. 2015;36(4):1088-96. DOI:10.3892/ijmm.2015.2316
34. 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 Gastroenterology.* 2012;4:36-40 (in Russian)].
35. 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;15(6):812-7. DOI:10.5005/jp-journals-10024-1623
36. Патент РФ 2606040 от 01.04.2015. Усманова И.Н., Герасимова Л.П., Кабирова М.Ф. и др. Способ лечения хронического воспаления тканей пародонта и слизистой оболочки с элементами гиперкератоза у лиц молодого возраста. Режим доступа: https://patenton.ru/patent/RU2606040C2.pdf. Ссылка активна на 03.02.2022 [Patent RUS 2606040/01.04.2015. Usmanova IN, Gerasimova LP, Kabirova MF, et al. Sposob lecheniya khronicheskogo vospaleniya tkanei parodonta i slizistoi obolochki s elementami giperkeratoza u lits molodogo vozrasta. Available at: https://patenton.ru/patent/RU2606040C2.pdf. Accessed: 03.02.2022 (in Russian)].
37. Глазачев О.С., Дудник Е.Н., Загайная Е.Э. Медикаментозная терапия пациентов с синдромом хронической усталости. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4)40-4 [Glazachev OS, Dudnik EN, Zagainaya EE. Pharmacological treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(4)40-4 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201711711?-?
38. Дудник Е.Н., Калита А.В., Диброва Е.А., и др. Вегетативный тонус у пациентов с синдромом хронической усталости: эффекты акупунктурного введения препарата «Лаеннек». *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2008;4:94-6 [Dudnik EN, Kalita AV, Dibrova EA, et al. Vegetativnyi tonus u patsientov s sindromom khronicheskoi ustalosti: effekty akupunkturnogo vvedeniia preparata "Laennek". *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*. 2008;4:94-6 (in Russian)].
39. Park SB, Kim KN, Sung E, et al. Human Placental Extract as a Subcutaneous Injection Is Effective in Chronic Fatigue Syndrome: A Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Place-

bo-Controlled Study. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(5):674-9. DOI:10.1248/bpb.b15-00623

40. 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 on mitochondrial processes. *Therapy*. 2017;7:71-84 (in Russian)].
41. 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.jplaa.jp/images/pdf/%E7%A0%94%E7%A9%B6%E8%A6%81%E8%A6%A7_%E7%AC%AC2021%E5%90%88%E4%BD%B5%E5%8F%B7_%E8%A1%A81.pdf. Accessed: 03.02.2022.
42. 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 Russian)].
43. Торшин И., Громова О., Диброва Е., и др. Влияние препарата «ЛАЕННЕК» на маркеры старения. *Эстетическая медицина*. 2017;2:157-67 [Torshin I, Gromova O, Dibrova E., et al. Vliyanie preparata "LAENNEK" na markery stareniya. *Esteticheskaya meditsina*. 2017;2:157-67 (in Russian)].
44. 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):1988-95. DOI:10.1248/bpb.b19-00349
45. 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
46. 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 Russian)].
47. Park KM, Cho TH. Therapeutic effect of acupuncture point injection with placental extract in knee osteoarthritis. *J Integr Med*. 2017;15(2):135-41. DOI:10.1016/s2095-4964(17)60316-9
48. Торшин И.Ю., Громова О.А., Диброва Е.А., и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек, потенцирующие его антивирусные эффекты в лечении атопического дерматита герпетической инфекции. *Российский аллергологический журнал*. 2018;15(1-1):82-90 [Torshin IYu, Gromova OA, Dibrova EA, et al. Peptidy v sostave preparata Laennek, potentsiruyushchie ego antivirusnye effekty v lechenii atopicheskogo dermatita gerpeticheskoi infektsii. *Russian Journal of Allergy*. 2018;15(1-1):82-90 (in Russian)]. DOI:10.36691/RJA191
49. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Шабанова И.Ф., Каримова И.М. Первый опыт применения препарата Лаеннек при атопическом дерматите в России. *Российский аллергологический журнал*. 2010;1:97-104 [Elisyutina OG, Fedenko ES, Shabanova IF, Karimova I.M. Pervyi opyt primeneniya preparata Laennek pri atopicheskom dermatite v Rossii. *Russian Journal of Allergy*. 2018;15(1-1):82-90 (in Russian)].
50. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., и др. Рецидивирующий генитальный герпес: стандартные подходы и новые перспективы терапии. *Российский аллергологический журнал*. 2014;6:47-57 [Zuikova IN, Shulzhenko AE, Shchubelko RV, et al. Treatment of recurrent herpes virus infection: standard approaches and new perspectives. *Russian Journal of Allergy.* 2014;6:47-57 (in Russian)]. DOI:10.36691/RJA521
51. 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;59(11):1056-62. DOI:10.1007/s12275-021-1367-2
52. 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 [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 Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63
53. 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;111:307-15. DOI:10.1016/j.micpath.2017.08.041
54. 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;2021:9979670. DOI:10.1155/2021/9979670
55. 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;23(2):132-45. DOI:10.1089/scd.2012.0674
56. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Коваленко М.А. Опыт применения гидролизата плаценты человека при лечении эндометриальной дисфункции. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2014;1(1):22-4 [Kuznetsova IV, Uspenskaya YuB, Kovalenko MA. The use of human placenta hydrolyzate in the treatment of insufficient endometrial proliferation. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2014;1(1):22-4 (in Russian)].
57. 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 [Katkova NYu, Grechkanev GO, Kachalina TS, et al. Treatment of the Hypoplastic Variant of Chronic Endometritis: Arguments Against Antibacterial Therapy. *Modern Technologies in Medicine*. 2016;8(4):99-103 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.11.2021

OMNIDOCTOR.RU