



Эффективность гидролизата плаценты человека при метаболически ассоциированной жировой болезни печени на стадии фиброза (пилотное исследование)

Е.В. Винницкая¹, Ю.Г. Сандлер^{✉1}, К.Г. Салиев¹, А.Н. Иванов¹, Е.С. Сбикина¹, Т.Ю. Хайменова¹, Д.С. Бордин¹⁻³

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет», Тверь, Россия

Аннотация

Введение. Несмотря на активные исследования, возможности медикаментозной терапии метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) ограничены. Особую актуальность приобретает лечение больных, подверженных риску развития неалкогольного стеатогепатита и прогрессирующего фиброза печени (ФП), которые определяют клинические исходы заболевания.

Цель. Оценить клиническую эффективность комплексного полипептидного препарата гидролизата плаценты человека (ГПЧ), содержащего низкомолекулярные регуляторные пептиды, аминокислоты, витамины, макро- и микроэлементы, у пациентов с МАЗБП на стадии ФП.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое пилотное плацебо-контролируемое исследование. Включены пациенты с МАЗБП на стадии ФП 1≤F≤3 по METAVIR ($n=10$, из них 2 мужчин и 8 женщин, медиана возраста – 55 лет). Пациенты рандомизированы на 2 группы: 5 человек получали терапию ГПЧ (6 мл внутривенно капельно 2 раза в неделю) в течение 12 нед, 5 других – плацебо (физраствор внутривенно капельно 2 раза в неделю) на протяжении 12 нед, с последующим переводом на терапию ГПЧ, 12 нед (открытая фаза). Оценивали динамику лабораторных и инструментальных данных, ФП неинвазивными методами с помощью определения жесткости печени транзитной эластографией и сывороточных маркеров ФиброТеста, стеатоза печени (СП) – на основании стеатометрии на аппарате Фиброскан и лабораторных маркеров СтеатоТеста. Оценивали качество жизни пациентов по опроснику SF-36 и самочувствие по Визуальной аналоговой шкале. Статистическую обработку материала проводили методами непараметрического анализа с помощью программы Statistica 13.3.

Результаты. У пациентов в группе применения ГПЧ по сравнению с исходными данными и с группой плацебо отмечено значимое улучшение: 1) биохимических показателей: маркеров цитолиза (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), липидного профиля, уровня ферритина; 2) показателей ФП на основании снижения жесткости печени по данным транзитной эластографии и биомаркеров фиброза по ФиброТесту, а также СП по результатам стеатометрии и СтеатоТеста; 3) самочувствия и качества жизни по шкалам SF-36 – физическое, душевное благополучие и общее состояние. Пациенты хорошо переносили ГПЧ, побочных эффектов не выявлено.

Заключение. У пациентов с МАЗБП на фоне применения ГПЧ отмечено снижение уровня трансаминаз, показателей ФП и СП (по данным неинвазивных методов). Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности проведения многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, стеатогепатит, фиброз печени, стеатоз печени, неинвазивные тесты, гидролизат плаценты человека

Для цитирования: Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Салиев К.Г., Иванов А.Н., Сбикина Е.С., Хайменова Т.Ю., Бордин Д.С. Эффективность гидролизата плаценты человека при метаболически ассоциированной жировой болезни печени на стадии фиброза (пилотное исследование). Терапевтический архив. 2024;96(2):107–116. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202582

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Сандлер Юлия Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательского отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: y.sandler@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4291-812X

Винницкая Елена Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-0344-8375

Салиев Кирилл Германович – мл. науч. сотр. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-4581-7052

Иванов Антон Николаевич – мл. науч. сотр. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3173-4221

Сбикина Евгения Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-2195-9643

Хайменова Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием заболеваний печени ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-4599-4040

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины фак-та последипломного образования ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». ORCID: 0000-0003-2815-3992

✉ Yuliy G. Sandler. E-mail: y.sandler@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4291-812X

Elena V. Vinnitskaya. ORCID: 0000-0002-0344-8375

Kirill G. Saliev. ORCID: 0000-0002-4581-7052

Anton N. Ivanov. ORCID: 0000-0002-3173-4221

Evgenia S. Shikina. ORCID: 0000-0003-2195-9643

Tatyana Yu. Khaymenova. ORCID: 0000-0002-4599-4040

Dmitry S. Bordin. ORCID: 0000-0003-2815-3992

Efficacy of human placenta hydrolyzate in the treatment of patients with metabolic associated fatty liver disease at the stage of fibrosis (pilot study)

Elena V. Vinnitskaya¹, Yuliy G. Sandler^{✉1}, Kirill G. Saliev¹, Anton N. Ivanov¹, Evgenia S. Sbukina¹, Tatyana Yu. Khaymenova¹, Dmitry S. Bordin¹⁻³

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

³Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract

Background. Despite active research, drug treatment options for metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) are limited, and there are no currently approved drugs for patients with MAFLD. Treatment of patients at risk of developing non-alcoholic steatohepatitis and progressive liver fibrosis (LF) is of particular relevance, since they determine the clinical outcomes of the disease.

Aim. To evaluate the clinical efficacy of complex polypeptide drug (CPD), human placenta hydrolyzate, containing low molecular weight regulatory peptides, amino acids, vitamins, macro- and microelements in patients with MAFLD at the LF stage.

Materials and methods. A single-center, placebo-controlled pilot study. Patients with MAFLD at LF stage $1 \leq F \leq 3$ according to METAVIR were included ($n=10$, of which 8 were women, median age was 55 years old). Patients were randomized into 2 groups: 5 people received CPD therapy for 12 weeks (intravenous infusion of 6 ml 2 times a week); another 5 people initially received placebo x 2 times a week (12 weeks), with transfer to the open phase for CPD therapy in the same regimen. The dynamics laboratory and instrumental data was assessed, as well as determine the presence of fibrosis by non-invasive tests – measurement of liver stiffness by transient elastography and use of serum biomarker (SM) by FibroTest and detection of steatosis with controlled attenuation parameter for transient elastography and SM by SteatoTest. The quality of life of patients was assessed using questionnaire SF-36 and well-being via Visual Analogue Scale. Statistical processing of the material was carried out using the methods of nonparametric analysis, using the Statistica 13.3 software.

Results. Patients in the CPD group compared with the baseline data and with the placebo group showed a statistically significant improvement: 1) transaminases (ALT, AST), lipid profile indicators (cholesterol), ferritin; 2) indicators of LF, based on a decrease in liver stiffness by transient elastography and SM of Fibrotest, as well as the degree of steatosis based on controlled attenuation parameter and SM of Steatotest; 3) in well-being and quality of life (according to testing: SF-36 physical, mental well-being and general condition of the VAS). CPD was well tolerated, no side effects were noted.

Conclusion. In patients with MAFLD during CPD therapy, a decrease in the level of liver enzymes was noted, as well as in LF and liver steatosis according to noninvasive methods. Randomized controlled trials are required to confirm these findings.

Keywords: metabolic associated fatty liver disease, steatohepatitis, liver fibrosis, liver steatosis, non-invasive tests, human placenta hydrolyzate

For citation: Vinnitskaya EV, Sandler YuG, Saliev KG, Ivanov AN, Sbukina ES, Khaymenova TYu, Bordin DS. Efficacy of human placenta hydrolyzate in the treatment of patients with metabolic associated fatty liver disease at the stage of fibrosis (pilot study). *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(2):107–116. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202582

Введение

Термин «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) претерпевал эволюцию на протяжении всей своей истории. НАЖБП представляет собой печеночное проявление мультисистемного расстройства, которое носит гетерогенный характер по основным своим причинам, проявлениям, течению и исходам [1]. В 2020 г. эксперты признали, что термин НАЖБП не отражает существующих представлений о метаболической дисфункции, связанной с заболеванием. Термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП) предложен в качестве наиболее полно отражающего связь с другими метаболическими заболеваниями и способствующего всестороннему подходу к диагностике и лечению [2, 3]. В 2023 г. в консенсусном заявлении Международной рабочей группы экспертов представлены рекомендации по аббревиатуре и диагностическим критериям. Отмечено, что текущая номенклатура несовершенна и требует изменения, а термины «неалкогольная» и «жировая» являются стигматизирующими. В качестве общего термина выбрана «стеатозная болезнь печени», охватывающая различные этиологии стеатоза. Поскольку термин «стеатогепатит» является важным патофизиологическим понятием, его рекомендовано сохранить. Вместо НАЖБП предложено название «стеатозная болезнь печени, связанная с метаболической дисфункцией» (MASLD) [4]. В настоящее время идет подготовка отечественных рекомендаций, в которых будет принята окончательная русскоязычная номенклатура. В статье мы будем использовать термин МАЗБП.

МАЗБП является наиболее распространенным во всем мире хроническим заболеванием печени, которое обнаружено у 25% взрослого населения мира, в том числе 13,5% – в Африке, 31,8% – на Ближнем Востоке [5–7]. Его распространенность тесно связана с генетическими и экологическими факторами. Ключевым фактором прогрессирования МАЗБП является фиброз печени (ФП), при этом тяжелый фиброз/цирроз развивается у 10–15% больных [8, 9].

Современные исследования показали сильную взаимосвязь между МАЗБП и факторами риска, обусловленными метаболическим синдромом (МС), особенно с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и дислипидемией [10–12]. МАЗБП связана с повышением смертности, обусловленной как патологией печени (цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома), так и сердечно-сосудистыми рисками [13].

Высокая распространенность МАЗБП потребовала разработки нового поколения неинвазивных методов для ранней диагностики стеатоза печени (СП) и ФП, как инструментальных, так и лабораторных. Инструментальные или «аппаратные» методы базируются на корреляции изменения жесткости (эластичности) печени и степени выраженности ФП. Лабораторные расчетные тесты (патентованные и непатентованные) опираются на совокупность антропометрических и биохимических маркеров [10–12, 14–16]. Наиболее распространенными из них являются патентованные методики, например панели Фибромакс и Нэш-ФиброТест (BioPredictive, Paris, France), расчетные FIB-4, NAFLD Fibrosis Score (NFS) [17, 18].



Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

В то время как немедикаментозное лечение МАЖБП, подразумевающее изменение образа жизни, рациональное питание и повышение физической активности, имеет хорошую доказательную базу, возможности лекарственных препаратов (ЛП) для лечения МАЖБП ограничены. В связи со сложностью патофизиологических процессов, определяющих развитие и прогрессирование МАЖБП, исследуются ЛП с различными механизмами воздействия на метаболические пути, обеспечивающие регресс воспаления, СП и ФП [19–22].

Цель исследования – определить клиническую эффективность применения комплексного полипептидного препарата гидролизата плаценты человека (ГПЧ) Лаеннек, содержащего низкомолекулярные регуляторные пептиды, аминокислоты, витамины, макро- и микроэлементы, у пациентов с МАЖБП на стадии ФП.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое пилотное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (рис. 1).

Включены пациенты с МАЖБП на стадии ФП $1 \leq F \leq 3$ по METAVIR [$n=10$, из них 2 мужчин и 8 женщин, медиана (Me)

возраста – 55 лет]. Пациенты рандомизированы на 2 группы: 5 человек получали терапию ГПЧ (Лаеннек) по 6 мл внутривенно капельно 2 раза в неделю в течение 12 нед, 5 других – плацебо – физраствор внутривенно капельно – 2 раза в неделю на протяжении 12 нед, с последующим переводом в открытую фазу терапии ГПЧ в том же режиме.

Оценивали динамику лабораторных и инструментальных данных, в том числе определяли ФП и СП двумя неинвазивными методами: транзитная эластография (ТЭ) с измерением контролируемого параметра затухания ультразвука на аппарате Фиброскан, и панель Фибромакс, которая включает несколько тестов (для определения стадии ФП – ФиброТест, степени СП – СтеатоТест, воспалительной активности – АктиТест). Параметры качества жизни (КЖ) у пациентов оценивали с помощью опросника SF-36: физическое, душевное благополучие и общее состояние. Для оценки самочувствия применяли Визуальную аналоговую шкалу (ВАШ).

Информацию, полученную в процессе проведения исследования, фиксировали, систематизировали и корректировали с использованием программного комплекса Microsoft Office Excel 2019.

Статистическую обработку проводили с использованием методов непараметрического анализа программы Statistica 13.3. Соответствие нормальному распределению количественных показателей проверяли на основе критерия Шапиро–Уилка. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$). Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками, группой до и после терапии исследуемым препаратом применяли W -критерий Уилкоксона. Если рассчитанное значение W было меньше или равно критическому, делали вывод о наличии статистической значимости различий сравниваемых выборок. Для сравнения независимых совокупностей, таких как группа после терапии исследуемым препаратом и плацебо, использовали U -критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика всех 10 пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В клинических исследованиях анализ эффективности ЛП оценивали с помощью суррогатных конечных точек. Двумя такими точками у пациентов с МАЖБП считаются улучшение/разрешение неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) без ухудшения ФП и улучшение ФП без ухудшения НАСГ.

В проведенном нами исследовании у пациентов в группе применения ГПЧ (Лаеннек) по сравнению с исходными дан-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients

Показатели / Пациенты	КНП	СОВ	УАВ	ЛИВ	РРГ	КОИ	КАС	МОА	СТА	ШМС
Пол	ж	ж	м	ж	м	ж	ж	ж	ж	м
ИМТ, кг/м ²	31,2	39	32,4	28,6	38,6	30,1	34,8	30,1	32,7	43,1
<i>Состояния, ассоциированные с МС</i>										
ИР/СД 2	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+
ГБ	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+
Ожирение	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Гиперурикемия	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Дислипидемия	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов (Окончание)

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients (End)

Показатели / Пациенты	КНП	СОВ	УАВ	ЛИВ	РРГ	КОИ	КАС	МОА	СТА	ШМС
<i>Лабораторные данные</i>										
АЛТ (7,0–40,0), Ед/л	86,7	86,6	78,6	184,9	94,8	105,6	140,3	96,6	114,5	82,4
АСТ (7,0–40,0), Ед/л	74	56,6	48,2	174,4	36,9	63,2	50,5	46	80,4	47,8
ЩФ (30,0–120,0), Ед/л	76,6	91,7	114,7	101,3	84,4	157,9	57,1	49,2	67	68,9
ГГТП (0–38), Ед/л	39	19	206	45	388	132	16	12	30	58
Общий билирубин (5,0–21,0), мкмоль/л	15,3	16,9	14,3	9,2	11,8	10,8	14,3	11,3	10,8	11,9
Холестерин (0,00–5,18), ммоль/л	6,7	2,3	4,2	5,5	7,6	7,2	6,1	4,2	5,2	5,5
Триглицериды (0,00–1,70), ммоль/л	2,2	1,5	2,5	1,8	4,8	1,1	1	0,9	1,1	1,9
Глюкоза (4,10–5,90), ммоль/л	8	8,8	6,4	7,7	8	5,7	5,9	5,2	6,7	6,2
Ферритин (30,0–400,0), мкг/л	40,5	48	974,5	256	309,7	500	177	126	69,5	213,5
<i>Фиброэластометрия печени на аппарате Фиброскан</i>										
Стадия ФП по METAVIR	2	1	3	3	1	1	1	1	1	2
Показатели эластичности печени, кПа	8,9	6,1	10,5	11,8	6,7	6,1	6,4	6,3	6,2	8,7
<i>Стеатометрия печени на аппарате Фиброскан</i>										
Степень СП	2	2	3	2	2	2	3	2	2	3
Показатели коэффициента затухания ультразвука, дБ/м	260	270	330	270	290	260	310	270	270	350
<i>Показатели ФП, СП и воспалительной активности по результатам неинвазивного теста Фибромакс</i>										
АктиТест: степень воспалительной активности	0	0	1	1	2	1	0	1	1	1
Воспалительная активность, у.е.	0,2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,4	0,2	0,3	0,3	0,3
ФиброТест: стадия ФП по METAVIR	2	2	3	3	1	1	2	1	1	3
ФП, у.е.	0,5	0,5	0,7	0,6	0,3	0,4	0,5	0,3	0,3	0,6
СтеатоТест: степень СП	3	3	3	3	3	3	3	1	3	3
СП, у.е.	0,8	0,8	0,9	0,9	1	0,9	0,8	0,6	0,8	0,8
<i>SF36</i>										
Физическое благополучие	33	42	47	38	38	38	41	38	46	41
Душевное благополучие	31	43	40	42	38	38	50	42	46	34
Общее состояние	64	85	87	80	76	76	91	80	92	75
ВАШ: общее самочувствие	70	70	65	80	75	60	75	70	70	75

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: ИМТ – индекс массы тела, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза, SF36 – The Short Form-36 – опросник для оценки КЖ пациента, СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, ИР – инсулинорезистентность, ГБ – гипертоническая болезнь. В скобках приведены референсные значения показателей.

ными, а также с группой плацебо отмечены статистически значимое улучшение маркеров цитолиза [аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ)], снижение уровня холестерина и ферритина (табл. 2, 3, рис. 2).

У пациентов на фоне применения ГПЧ (Лаеннек) по данным 2 неинвазивных тестов отмечали улучшение показателей эластичности печени при ТЭ, коррелирующих с ФП, и вязкости (коэффициент параметра затухания ультразвука), которые соотносятся со степенью СП. Кроме того, отмечена положительная динамика сывороточных маркеров по данным ФиброТеста и СтеатоТеста. Динамика данных показателей по результатам фиброэластометрии, которые соотносятся с ФП и СП у каждого пациента на фоне терапии ГПЧ (Лаеннек), приведена в табл. 4.

В нашем исследовании выявлено значимое снижение показателей эластичности печени, которые отражают ФП, по данным ТЭ, а также СП по данным стеатометрии (снижение коэффициента затухания ультразвука) на аппарате

Фиброскан у пациентов в группе Лаеннек (Актив до и Актив после; рис. 3 и 4), что не отмечалось в группе плацебо.

Обсуждение

Полученные через 12 нед данные относительно проведенной терапии ГПЧ (Лаеннек) демонстрируют улучшение маркеров цитолиза, снижение уровня холестерина и ферритина, уменьшение физических показателей эластичности печени, а также биомаркеров СП и ФП по результатам 2 неинвазивных методов, которые коррелируют со степенью СП и ФП. Результаты тестирования, отражающие как физическое, так и психологическое КЖ, в группе применения ГПЧ (Лаеннек) показали значимые улучшения состояния здоровья. Препарат вводили по схеме, рекомендованной Клиническими рекомендациями Минздрава России «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых» [23]. Курсовая терапия ГПЧ при МАЖБП привела к снижению исходно повышенного уровня ферритина – одного из маркеров воспаления [23].

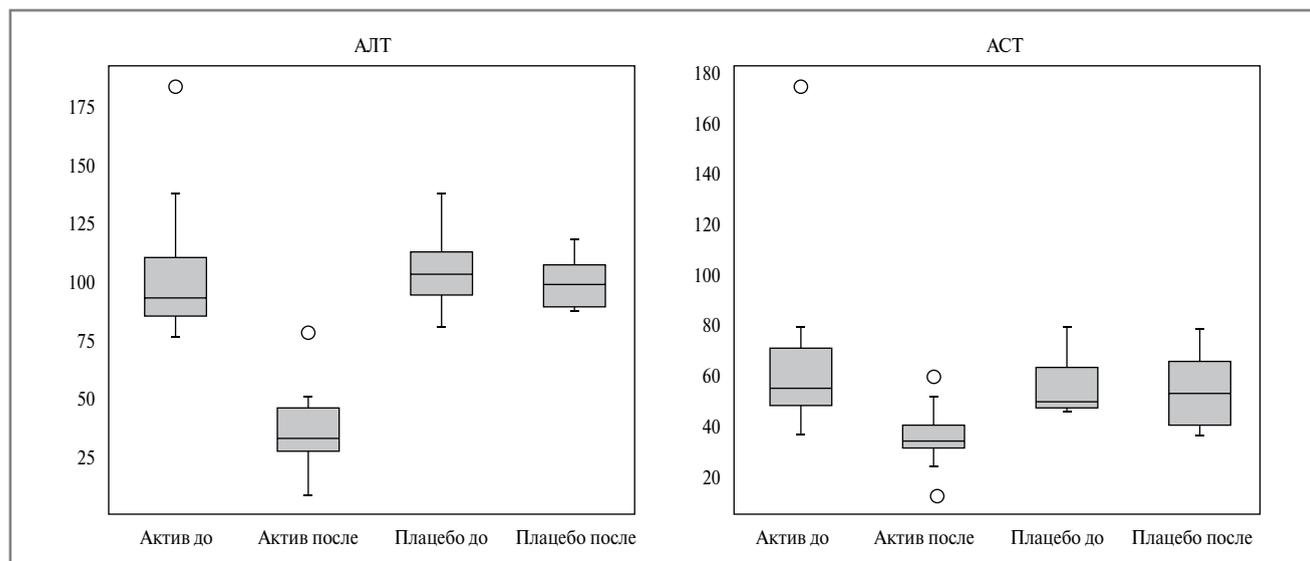


Рис. 2. Динамика показателей АЛТ и АСТ до и после терапии в группе применения ГПЧ (Актив) и группе плацебо.

Данные представлены в виде «коробок» с «усами», отражающих Me (25-й процентиль; 75-й процентиль, min-max). В группе Актив после курса ГПЧ отмечены статистически значимые снижения АЛТ и АСТ ($p < 0,01$).

Fig. 2. Change over time of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels before and after therapy in the human placenta hydrolysate group (active) and the placebo group. Data are presented as box-and-whisker plots showing Me (25th percentile; 75th percentile, min-max). Statistically significant decrease in ALT and AST ($p < 0.01$) was reported in the active group after the treatment course with human placenta hydrolysate.

Основные механизмы эффективности ГПЧ по снижению активности трансаминаз изучаются, подтверждаются рядом исследований [24–26], в которых также отмечено,

что у пациентов с МАЖБП компоненты ГПЧ оказывают противовоспалительное и антиоксидантное действие, способствуют улучшению показателей липидного обмена.

Таблица 2. Динамика лабораторных и инструментальных показателей у пациентов в группе применения ГПЧ (Лаеннек)

Table 2. Change over time of laboratory and instrumental parameters in patients in the human placenta hydrolysate group (Laennec)

Показатель	Группа пациентов на фоне терапии ГПЧ		
	до терапии	после терапии	W-критерий Уилкоксона
Масса тела, кг	89,0 [81,75–109,5]	88,0 [79,0–109,5]	0,0, 0,03
ИМТ, кг/см ²	32,565 [30,385–37,62]	32,215 [29,75–36,97]	0,0, 0,03
АЛТ, Ед/л	95,70 [87,925–112,275]	36,15 [30,275–48,75]*	0,0, <0,01
АСТ, Ед/л	55,35 [48,77–71,3]	34,7 [32,175–40,825]*	2,0, <0,01
ЩФ, Ед/л	80,5 [59,575–98,90]	80,55 [58,225–94,80]	11,0, 0,11
ГГТП, Ед/л	42,0 [21,75–118,75]	31,5 [23,5–72,75]	6,0, 0,09
Билирубин, ммоль/л	13,05 [10,925–15,05]	11,0 [8,275–12,825]	10,0, 0,08
Холестерин, ммоль/л	5,57 [4,455–6,535]	5,22 [4,2475–5,655]	6,0, 0,03
Триглицериды, ммоль/л	1,405 [0,9925–2,087]	1,55 [0,98–1,9625]	23,0, 0,69
Глюкоза, ммоль/л	6,6 [5,977–7,942]	5,85 [5,2225–6,05]*	0,0, <0,01
Железо, мкмоль/л	17,95 [12,125–20,925]	15,3 [14,25–20,875]	25,0, 0,85
Ферритин, мкг/л	216,5 [83,625–327,475]	124,95 [58,775–187,3]*	1,0, <0,01
Фиброз, кПа (по данным эластографии печени)	6,55 [6,22–8,775]	5,95 [5,1–7,70]	1,5, 0,01
Стеатоз (степень стеатоза, стеатометрия печени)	2,0 [2,0–2,75]	1,5 [1,0–2,0]	0,0, 0,02
Стеатометрия (цифровые значения степени стеатоза, стеатометрия печени), дБ/м	269 [268–304,75]	257 [249,25–268,5]*	0,0, <0,01
Активность, АктиТест (степень активности, панель Фибромакс)	1,0 [0,25–1,0]	0,5 [0,0–1,0]	0,0, 0,08

Таблица 2. Динамика лабораторных и инструментальных показателей у пациентов в группе применения ГПЧ (Лаеннек) (Окончание)**Table 2. Change over time of laboratory and instrumental parameters in patients in the human placenta hydrolysate group (Laennec) (End)**

Показатель	Группа пациентов на фоне терапии ГПЧ		
	до терапии	после терапии	W-критерий Уилкоксона
Активность, АктиТест (цифровые значения, панель Фибромакс)	0,328 [0,0971]	0,24 [0,2–0,3]*	0,0, <0,01
Фиброз, ФиброТест (стадия фиброза, панель Фибромакс)	2,0 [1,0–2,75]	1,0 [0,0–1,75]	0,0, 0,01
Фиброз, ФиброТест (цифровые значения стадии фиброза, панель Фибромакс)	0,52 [0,323–0,597]	0,27 [0,2025–0,503]*	0,0, <0,01
Стеатоз, СтеатоТест (степень стеатоза, панель Фибромакс)	3,0 [3,0–3,0]	3,0 [2,25–3,0]	0,0, 0,16
Стеатоз, СтеатоТест (цифровые значения степени стеатоза, панель Фибромакс)	0,835 [0,77–0,85]	0,765 [0,708–0,8025]*	0,0, <0,01
SF36 физическое благополучие	39,5 [38,0–42,75]	46,0 [45,25–48,75]*	0,0, <0,01
SF36 душевное благополучие	41,0 [38,0–42,75]	43,5 [38,5–47,5]	12,5, 0,13
SF36 общее состояние	81,0 [77,0–86,5]	89,0 [86,25–93,5]*	3,0, <0,01
ВАШ	70,0 [70,0–75,0]	85,0 [75,0–88,75]*	0,0, 0,01

Примечание. Данные указаны в виде Me (межквартильный интервал, 25-й процентиль; 75-й процентиль, min-max). Сравнение проводили с помощью критерия Уилкоксона; *изменения достоверны при $p \leq 0,01$.

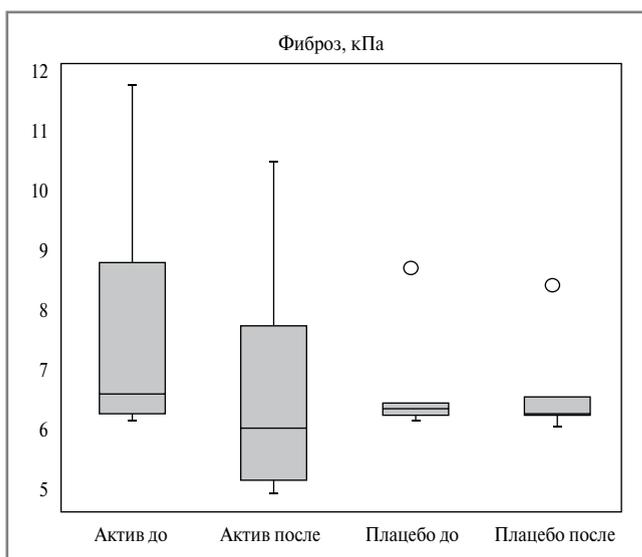


Рис. 3. Динамика показателей ФП до и после терапии в группе применения ГПЧ (Актив) и группе плацебо. Данные представлены в виде «коробок» с «усами», отражающих Me (25-й процентиль; 75-й процентиль, min-max). В группе Актив после курса ГПЧ отмечены статистически значимые снижения эластичности печени ($p=0,01$).

Fig. 3. Change over time of liver fibrosis before and after therapy in the human placenta hydrolysate group (active) and the placebo group. Data are presented as box-and-whisker plots showing Me (25th percentile; 75th percentile, min-max). Statistically significant decrease in liver elasticity ($p=0.01$) was reported in the active group after the treatment course with human placenta hydrolysate.

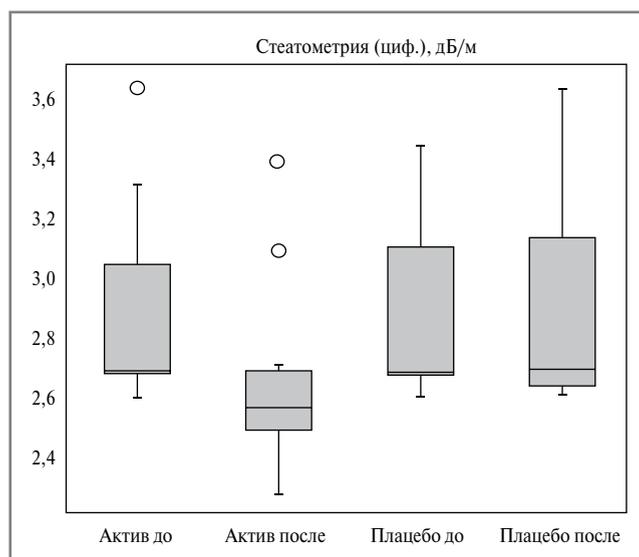


Рис. 4. Динамика показателей СП до и после терапии в группе применения ГПЧ (Актив) и группе плацебо. Данные представлены в виде «коробок» с «усами», отражающие Me (25-й процентиль; 75-й процентиль, min-max). В группе Актив после курса ГПЧ отмечены статистически значимые снижения СП.

Fig. 4. Change over time of liver steatosis before and after therapy in the human placenta hydrolysate group (active) and the placebo group. Data are presented as box-and-whisker plots showing Me (25th percentile; 75th percentile, min-max). Statistically significant decrease in liver steatosis was reported in the active group after the treatment course with human placenta hydrolysate.

Известно, что ГПЧ содержит различные физиологически активные ингредиенты, такие как цитокины и хемокины, факторы роста и аминокислоты. Провоспалительные цитокины, оксидативный стресс, недостаточная регенерация гепатоцитов играют важную роль в патогенезе НАСГ [27].

Биологически активные соединения гидролизата плаценты (факторы роста гепатоцитов, инсулиноподобный и другие факторы, противовоспалительные интерлейкины) обладают мембраностабилизирующими и противовоспалительными свойствами, уменьшают процессы депони-

Таблица 3. Сравнительный анализ окончательных результатов клинико-лабораторных показателей на фоне терапии в группе ГПЧ (Лаеннек) и группе плацебо**Table 3. Comparative analysis of the final clinical and laboratory parameters in the human placenta hydrolysate (Laennec) and placebo groups**

Показатель (Q1–Q3)	После терапии ГПЧ (Лаеннек)	После терапии плацебо	U-критерий Манна-Уитни для 2 групп
АЛТ, Ед/л	36,15 [30,27–48,75]	101,2 [91,6–108,1]	<0,05
АСТ, Ед/л	34,7 [32,1–40,8]	54,1 [41,0–66,0]	<0,05
Холестерин, ммоль/л	5,22 [4,24–5,65]	5,24 [5,01–5,67]	<0,05
Ферритин, мкг/л	124,95 [58,7–187,3]	178,0 [138,0–333,4]	<0,05
Стеатоз, дБ/м	257 [249–268]	270 [264–314]	<0,05
Стеатоз, СтеатоТест	0,76 [0,70–0,80]	0,75 [0,72–0,81]	<0,05
Фиброз, кПа	5,95 [5,10–7,70]	6,20 [6,20–6,50]	<0,05
Фиброз, ФиброТест	0,27 [0,20–0,50]	0,33 [0,31–0,51]	<0,05
SF36 физическое благополучие	46,0 [45,2–48,7]	43,0 [41,0–43,0]	<0,05
SF36 душевное благополучие	43,5 [38,5–47,5]	46,0 [42,0–49,0]	<0,05
ВАШ	85,0 [75,0–88,7]	70,0 [70,0–75,0]	<0,05

Примечание. Данные указаны в виде *Me* (межквартильный интервал, 25-й перцентиль; 75-й перцентиль, min-max). Сравнение проводили с помощью критерия Манна-Уитни между независимыми выборками в малых группах; *изменения достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 4. Динамика показателей эластичности и СП у каждого пациента на фоне терапии ГПЧ**Table 4. Change over time of liver elasticity and steatosis in each patient during human placenta hydrolysate therapy**

Пациент	Динамика показателей эластичности печени, кПа (до→после терапии)	Динамика показателей стеатоза, дБ/м (до→после терапии)
КНП	8,9→5,9	260→242
СОВ	6,1→6,0	270→261
УАВ	10,5→10,5	332→310
ЛИВ	11,8→8,8	286→260
РРГ	6,7→5,1	286→260
КОИ	6,1→5,1	260→250
КАС	6,4→6,5	311→271
МОА	6,3→4,9	268→228
СТА	6,2→5,1	268→249
ШМС	8,7→8,4	365→345

Примечание. Динамика показателей эластичности печени по данным ТЭ, а также показателей коэффициента затухания ультразвука по данным стеатометрии на аппарате Фиброскан у каждого пациента (до и после терапии ГПЧ).

рования липидов в печеночных клетках, улучшают устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов, замедляют процессы фиброобразования [24, 26].

Механизмы эффективности ГПЧ продолжают изучать в условиях эксперимента. Однако приведенные данные носят ограниченный характер, прежде всего в силу сложности разработки стандартных моделей МАЖБП на животных [27]. Модель диеты с высоким содержанием жиров позволяет имитировать патогенез ожирения с последую-

щим нарушением обмена веществ, но не приводит к ФП и циррозу печени, как это происходит у человека.

Значительный научный интерес представляет исследование модели МАЖБП, полученной с применением диеты с дефицитом метионина и холина (ДМХ), с высоким содержанием сахарозы и жира, которая приводит к окислительному стрессу, цитокиновой активности и повреждению эндотелиальных клеток синусоидов печени, которое развивается на этапе простого стеатоза и предшествует активации клеток Купфера и звездчатых клеток печени, запускающих процессы фиброгенеза, является важным потенциальным механизмом прогрессирования НАСГ [30].

В экспериментальном исследовании А. Yamauchi и соавт. [31] использовали модифицированную модель ДМХ с нагрузкой высоким содержанием соли (ДМХ+NaCl), которая в течение 5 нед привела к повышению уровня сывороточных трансаминаз свыше 200 МЕ/л и перисинусоидальному фиброзу [32], полностью купированных при применении ГПЧ. Кроме того, продемонстрировано снижение экспрессии целого ряда генов, связанных с воспалением и ФП. Сообщали и о прямом ингибирующем воздействии ГПЧ на выработку оксида азота (NO), фактора некроза опухоли α , циклооксигеназы-2 и других провоспалительных цитокинов и медиаторов в стимулированных липополисахаридами макрофагах [33]. В настоящее время медиаторы, которые непосредственно модулируют функцию эндотелиальных клеток синусоидов печени, требуют дальнейшего изучения.

В целом экспериментальные данные показывают, что ключевым эффектом ГПЧ является снижение окислительного стресса и воспаления, с помощью которого можно уменьшить прогрессирование от СП до НАСГ.

Как правило, МАЖБП, ассоциированная с МС и ФП, сочетается с синдромом хронической усталости, депрессивными состояниями [34]. Вызывают интерес данные, указывающие на достоверное улучшение КЖ [35–37] при применении ГПЧ. Клинические наблюдения также опираются на экспериментальные данные. Существует так называемая воспалительная гипотеза депрессии [38], со-

гласно которой инфламмосома (белковый комплекс, который может обнаруживать различные сигналы опасности) является центральным медиатором, с помощью которого психологические и физические стрессовые триггеры могут способствовать развитию депрессии, а также обеспечивать двунаправленное взаимодействие между депрессией и сопутствующими системными заболеваниями, вызывать иммунно-воспалительные реакции [39–41].

Установлена связь между МС и инфламмосомами типа NLRP3. Так, продемонстрировано, что повышенный уровень глюкозы может активировать NLRP3 и повышать уровень интерлейкина-1 β , оказывая влияние на инсулинорезистентность/сахарный диабет 2-го типа, и наоборот [41, 42]. Повышенные уровни таких веществ, как глюкоза, жирные кислоты, холестерин, могут активировать NLRP3, что может способствовать определенным типам сопутствующих системных заболеваний [38]. Экспериментально доказано, что острый стресс стимулирует многочисленные каскадные реакции в клетках, которые приводят к увеличению выработки активных форм кислорода [43, 44], перед которыми наиболее уязвима центральная нервная система [45].

В последние годы многие исследования продемонстрировали антидепрессантный эффект соединений, обладающих антиоксидантоподобными свойствами [46–49]. Доказано, что ГПЧ, состоящий из аминокислот, нуклеиновых кислот, минералов и ряда других соединений, оказывает терапевтическое воздействие посредством регуляции продукции NO [50–53]. В эксперименте продемонстрировано, что ГПЧ обладает антистрессовым действием, которое осуществляется посредством регуляции синтазы NO и антиоксидантной активности в мозге [54]. Соответственно, ГПЧ может быть полезен при лечении заболеваний, связанных со стрессом, например синдрома хронической усталости, депрессивных состояний.

В нашем исследовании приведенные данные находят подтверждение. Оценка КЖ с помощью опросника SF 36 показала улучшение состояния физического и душевного благополучия, а также общего состояния, улучшение самочувствия по данным ВАШ в группе пациентов, получавших ГПЧ (Лаеннек) по сравнению с плацебо (см. табл. 3).

Заключение

Лечение МАЖБП предусматривает решение ряда задач с акцентом на регресс СП и ФП, дополнительным воздействием на сопутствующие кардиометаболические риски.

Теоретические предпосылки и экспериментальные данные указывают на противовоспалительный и антифибротический эффекты ГПЧ при МАЖБП.

В представленном пилотном исследовании на фоне терапии ГПЧ (Лаеннек) по сравнению с показателями до лечения и с группой плацебо отмечено статистически значимое улучшение ряда клинико-лабораторных и инструментальных характеристик МАЖБП, в частности:

- активности трансаминаз (АЛТ и АСТ), маркера воспаления (ферритина), показателей липидного профиля (холестерина, триглицеридов);
- маркеров ФП (показателей эластичности печени по данным фиброэластометрии, сывороточных маркеров панели ФиброТест), а также СП (измеряемых показателей стеатоза при стеатометрии и по данным СтеатоТеста);
- самочувствия и КЖ (SF-36 физическое, душевное благополучие и общее состояние).

Соответственно, необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования для расширения доказательной базы эффективности приведенной терапии.

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. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВАШ – Визуальная аналоговая шкала
ГПЧ – гидролизат плаценты человека
ДМХ – дефицит метионина и холина
КЖ – качество жизни
ЛП – лекарственный препарат
МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

МС – метаболический синдром
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
СП – стеатоз печени
ТЭ – транзитная эластография
ФП – фиброз печени
NO – оксид азота

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl.):S47-64. DOI:10.1016/j.jhep.2014.12.012
2. Geier A, Tiniakos D, Denk H, Trauner M. From the origin of NASH to the future of metabolic fatty liver disease. *Gut.* 2021;70(8):1570-9. DOI:10.1136/gutjnl-2020-323202
3. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(24):54-63 [Vinnitskaya YeV, Sandler YuG, Bordin DS. The New Paradigm of Non-Alcoholic Fatty Liver

- Disease: Phenotypic Diversity of Metabolically Associated Fatty Liver Disease. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2020;16(24):54-63 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63
4. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79(6):1542-56. DOI:10.1016/j.jhep.2023.06.003
 5. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):22-7. DOI:10.1097/TP.0000000000002484
 6. EASL–EASD–EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016;59(6):1121-40. DOI:10.1007/s00125-016-3902-y
 7. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. DOI:10.1002/hep.28431
 8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57. DOI:10.1002/hep.29367
 9. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology*. 2018;68(1):349-60. DOI:10.1002/hep.29721
 10. Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, et al. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology*. 2015;61(4):1392-405. DOI:10.1002/hep.27678
 11. Dyson JK, McPherson S, Anstee QM. Non-alcoholic fatty liver disease: non-invasive investigation and risk stratification. *J Clin Pathol*. 2013;66(12):1033-45. DOI:10.1136/jclinpath-2013-201620
 12. Festi D, Schiumerini R, Scafoli E, Colecchia A. Letter: FibroTest for staging fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease – authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(6):656-7. DOI:10.1111/apt.12228
 13. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216-53 [Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):216-53. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201363
 14. Sanal MG. Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease – the emperor has no clothes? *World J Gastroenterol*. 2015;21(11):3223-31. DOI:10.3748/wjg.v21.i11.3223
 15. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1264-81.e4. DOI:10.1053/j.gastro.2018.12.036.
 16. Lassailly G, Caiazzo R, Hollebecque A, et al. Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(6):499-506. DOI:10.1097/meg.0b013e3283464111
 17. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., и др. Применение современных методов диагностики фиброза и стеатоза печени в диагностике хронических заболеваний печени в условиях стационарных и поликлинических учреждений: методические рекомендации. М. 2019 [Vinnitskaia EV, Sandler IuG, Keian VA, et al. *Primenenie sovremennykh metodov diagnostiki fibroza i steatoza pecheni v diagnostike khronicheskikh zabolevaniy pecheni v usloviakh stacionarnykh i poliklinicheskikh uchrezhdenii: metodicheskie rekomendatsii*. Moscow. 2019 (in Russian)].
 18. Patel K, Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Rep*. 2020;2(2):100067. DOI:10.1016/j.jhepr.2020.100067
 19. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10215):2184-96. DOI:10.1016/s0140-6736(19)33041-7
 20. Ratziu V, Sanyal A, Harrison SA, et al. Cenicriviroc Treatment for Adults With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis: Final Analysis of the Phase 2b CENTAUR Study. *Hepatology*. 2020;72(3):892-905. DOI:10.1002/hep.31108
 21. AURORA: phase 3 study for the efficacy and safety of CVC for the treatment of liver fibrosis in adults with nonalcoholic steatohepatitis. 2017. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03028740>. Accessed: 28.09.2023.
 22. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-24. DOI:10.1056/nejmoa2028395
 23. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клинические рекомендации. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1. Ссылка активна на 12.10.2023 [Nealkogol'naiia zhirovaia bolezn' pecheni u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1. Accessed: 12.10.2023 (in Russian)].
 24. Тран В.Т., Торшин И.Ю., Громова О.А. Открытое контролируемое исследование эффективности и безопасности применения Лаеннека для улучшения функции печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(8):48-56 [Tran VT, Torshin IYu, Gromova OA. An open-label, controlled trial of the efficacy and safety of Laennec to improve liver function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(8):48-56 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-216-8-48-56
 25. Пирогова И.Ю., Неуймина Т.В., Сучкова О.В., и др. Препарат Лаеннек (гидролизат плаценты человека) в монотерапии стеатогепатитов смешанной этиологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(8):37-47 [Pirogova IYu, Neuinina TV, Suchkova OV, et al. Laennec (Human placenta hydrolyzate) in monotherapy of mixed etiology of steatohepatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(8):37-47 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-216-8-37-47
 26. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тихонова О.В., Згода В.Г. Гепатопротекторные пептиды препарата Лаеннек. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(7):21-30 [Torshin IYu, Gromova OA, Tikhonova OV, Zgoda VG. Hepatoprotective peptides of the drug Laennec. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(7):21-30 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-203-7-21-30
 27. Ibrahim SH, Hirsova P, Malhi H, Gores GJ. Animal Models of Nonalcoholic Steatohepatitis: Eat, Delete, and Inflammation. *Dig Dis Sci*. 2016;61(5):1325-36. DOI:10.1007/s10620-015-3977-1
 28. Larter CZ, Yeh MM, Williams J, et al. MCD-induced steatohepatitis is associated with hepatic adiponectin resistance and adipogenic transformation of hepatocytes. *J Hepatol*. 2008;49(3):407-16. DOI:10.1016/j.jhep.2008.03.026
 29. Leclercq IA, Farrell GC, Field J, et al. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest*. 2000;105(8):1067-75. DOI:10.1172/jci8814
 30. Miyao M, Kotani H, Ishida T, et al. Pivotal role of liver sinusoidal endothelial cells in NAFLD/NASH progression. *Lab Invest*. 2015;95(10):1130-44. DOI:10.1038/labinvest.2015.95
 31. 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
 32. Wang G, Yeung CK, Wong WY, et al. Liver Fibrosis Can Be Induced by High Salt Intake through Excess Reactive Oxygen Species (ROS) Production. *J Agric Food Chem*. 2016;64(7):1610-7. DOI:10.1021/acs.jafc.5b05897
 33. Chen CB, Tsai PS, Huang CJ. Antiinflammation effect of human placental multipotent mesenchymal stromal cells is mediated by prostaglandin E2 via a myeloid differentiation primary response gene 88-dependent pathway. *Anesthesiology*. 2012;117(3):568-79. DOI:10.1097/aln.0b013e31826150a9
 34. Samala N, Desai A, Vilar-Gomez E, et al. Decreased Quality of Life Is Significantly Associated With Body Composition in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(13):2980-8.e4. DOI:10.1016/j.cgh.2020.04.046

35. Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol.* 2009;11(2):136-40. DOI:10.1038/ni.1831
36. Evans DL, Charney DS, Lewis L, et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry.* 2005;58(3):175-89. DOI:10.1016/j.biopsych.2005.05.001
37. Vandanmagsar B, Youm Y-H, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med.* 2011;17(2):179-88. DOI:10.1038/nm.2279
38. Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun.* 2013;31(1):105-14. DOI:10.1016/j.bbi.2012.12.008
39. Mason DR, Beck PL, Muruve DA. Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors and inflammasomes in the pathogenesis of non-microbial inflammation and diseases. *Journal of Innate Immunity.* 2012;4(1):16-30. DOI:10.1159/000334247
40. Mariathasan S, Newton K, Monack DM, et al. Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf. *Nature.* 2004;430(6996):213-8. DOI:10.1038/nature02664
41. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome. *Mol Cell.* 2002;10(2):417-26. DOI:10.1016/s1097-2765(02)00599-3
42. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell.* 2010;140(6):821-32. DOI:10.1016/j.cell.2010.01.040
43. Park H-J, Shim H-S, Chung SY, et al. Soyo-san reduces depressive-like behavior and proinflammatory cytokines in ovariectomized female rats. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:34. DOI:10.1186/1472-6882-14-34
44. Seo J-S, Park J-Y, Choi J, et al. NADPH oxidase mediates depressive behavior induced by chronic stress in mice. *J Neurosci.* 2012;32(28):9690-9. DOI:10.1523/jneurosci.0794-12.2012
45. Patil R, Dhawale K, Gound H, Gadakh R. Protective effect of leaves of *murrayakoenigii* on reserpine-induced orofacial dyskinesia. *Iran J Pharm Res.* 2012;11(2):635-41.
46. Lenzi J, Rodrigues AF, de Sousa Rós A, et al. Erratum to: Ferulic acid chronic treatment exerts antidepressant-like effect: role of antioxidant defense system. *Metab Brain Dis.* 2015;30(6):1465. DOI:10.1007/s11011-015-9751-4
47. Sacchet C, Mocelin R, Sachett A, et al. Antidepressant-Like and Antioxidant Effects of *Plinia trunciflora* in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:601503. DOI:10.1155/2015/601503
48. Silva MC, de Sousa CNS, Gomes PXL, et al. Evidence for protective effect of lipoic acid and desvenlafaxine on oxidative stress in a model depression in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;64:142-8. DOI:10.1016/j.pnpb.2015.08.002
49. Yu HC, Wu J, Zhang HX, et al. Antidepressant-like and anti-oxidative efficacy of *Campsis grandiflora* flower. *J Pharm Pharmacol.* 2015;67(12):1705-15. DOI:10.1111/jphp.12466
50. 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. DOI:10.1179/136485908x252133
51. Akyol N, Akpolat N. Effects of intraoperative oxidated regenerated cellulose on wound healing reaction after glaucoma filtration surgery: A comparative study with Interceed and Surgicel. *Indian J Ophthalmol.* 2008;56(2):109-14. DOI:10.4103/0301-4738.39114
52. 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):105-10.
53. Mason DR, Beck PL, Muruve DA. Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors and inflammasomes in the pathogenesis of non-microbial inflammation and diseases. *J Innate Immun.* 2012;4(1):16-30. DOI:10.1159/000334247
54. Park H-J, Shim HS, Lee S, et al. Anti-stress effects of human placenta extract: possible involvement of the oxidative stress system in rats. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):149. DOI:10.1186/s12906-018-2193-x

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2023



OMNIDOCTOR.RU