

© Коллектив авторов, 2017

АНТИВОЗРАСТНОЙ ЭФФЕКТ ГИДРОЛИЗАТА ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА: ДОКАЗАТЕЛЬНЫЙ СТАНДАРТ

С.В. ЛЕОНОВ¹, Е.И. МАРУСИЧ¹, О.А. ГРОМОВА², И.Ю. ТОРШИН¹, Е.А. ДИБРОВА³¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия», кафедра фармакологии и клинической фармакологии, г. Иваново² ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», кафедра интеллектуальных систем, г. Долгопрудный³ Медицинская корпорация RHANA, г. Москва

Гидролизаты плаценты человека содержат биологически активные пептиды, стимулирующие регенерацию поврежденных тканей. Антивозрастное, регенеративное и иммуномодулирующее действие препарата Лаеннек позволяет предположить наличие у препарата свойств, продлевающих жизнь. В настоящей работе проведено изучение геропротекторного действия Лаеннека на модельном организме *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) в условиях теплового, токсического и оксидативного стресса. Показано, что в условиях без стресса добавление Лаеннека увеличивало продолжительность жизни *C. elegans* на 92% по сравнению с контролем. В условиях теплового стресса (t=35°C, 8 ч) выживаемость *C. elegans* в присутствии Лаеннека была на 27% выше по сравнению с контролем. В условиях продолжительного токсико-оксидативного стресса (Паракват 100 мМ, 120 ч) добавление Лаеннека увеличивало среднюю продолжительность жизни *C. elegans* от 24 до 120 ч. В условиях продолжительного оксидативного стресса (H₂O₂ 100 мкМ, 140 ч) добавление Лаеннека увеличивало продолжительность жизни *C. elegans* от 22 до 100 ч. Таким образом, Лаеннек обладает выраженным геропротекторным эффектом.

Ключевые слова: антивозрастная терапия, регенеративная терапия, пептиды, гидролизаты плаценты человека, Лаеннек, *Caenorhabditis elegans*.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Леонов С.В., Марусич Е.И., Громова О.А., Торшин И.Ю., Диброва Е.А. Антивозрастной эффект гидролизата плаценты человека. Доказательный стандарт. Терапия. 2017;4(14):

ANTI-AGING EFFECT OF HUMAN PLACENTA HYDROLYSATE. EVIDENCE-BASED STANDARD

S.V. LEONOV¹, YE.I. MARUSICH¹, O.A. GROMOVA², I.YU. TORSHIN², YE.A. DIBROVA³¹ Ivanovo state medical academy, Department of pharmacology and clinical pharmacology, Ivanovo² Moscow institute of physics and technology, Department of intelligent systems, Dolgoprudny³ Medical corporation RHANA, Moscow

Human placenta hydrolyzates contain biologically active peptides that stimulate the regeneration of damaged tissues. Anti-aging, regenerative and immunomodulating action of Laennec allows to assume that this drug has properties for prolongation of life. The present article is devoted to the evaluation of the geroprotective action of Laennec using model organism of *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) under the thermal, toxic and oxidative stress conditions. It was shown that under no stress conditions, the addition of Laennec increased the lifespan of *C. elegans* by 92% compared to the control. Geroprotective effect was observed in a wide range of drug dilutions – from 1: 500 to 1: 312500. Under conditions of thermal stress (t=35°C, 8 h), the survival rate of *C. elegans* in the presence of Laennec was 20–27% higher compared to the control. Under the conditions of prolonged toxic-oxidative stress (Paraquat

100 mM, 120 h), the addition of Laennec at the optimal dilution 1:62500 increased the average lifespan of *C. elegans* from 24 to 120 h. Under the conditions of prolonged oxidative stress (H_2O_2 100 μ M, 140 hours), the addition of Laennec increased the lifespan of *C. elegans* from 22 to 100 h. Thus, Laennec possesses a pronounced geroprotective effect.

Key words: anti-aging therapy, regenerative therapy, human placenta hydrolyzates, Laennec, *Caenorhabditis elegans*.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citation: Leonov S.V., Marusich Ye.I., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Dibrova Ye.A. Anti-aging effect of human placenta hydrolysate. Evidence-based standard. Therapy. 2017;4(14):

Препараты на основе высокоочищенного гидролизата плаценты человека (ГПЧ) характеризуются широким спектром возможных клинических эффектов: гепатопротекция, иммуномодуляция, ранозаживление и другие виды регенерации тканей, нейротрофические эффекты, нормализация пигментации кожи и др. (рис. 1) [1].

Препарат Лаеннек, технология получения которого разработана компанией Japan Bioproducts Ltd на основе ГПЧ, разрешен к применению в РФ с 2003 г. в качестве гепатопротекторного и иммуномодулирующего средства. Геропротекция представляется одним из перспективных направлений использования Лаеннека. В работе [2] было изучено действие Лаеннека на маркеры старения *in vitro* (накопление β -галактозидазы в фибробластах человека) и *in vivo* (гистоморфологические маркеры регенерации тка-

ней кожи, печени и других органов). При выращивании культуры фибробластов добавление Лаеннека снижало число стареющих клеток на 7,9% ($p=0,01$, маркер β -галактозидаза). Экспериментальное исследование эффектов Лаеннека на заживление ран и ожогов (в дозировке 0,2 мл/кг массы тела внутривнутрибрюшинно, 5 р/нед, 4 нед) показало существенное повышение скорости и качества заживления поврежденной кожи (в частности, повышение количества эластиновых волокон и основного аморфного вещества, формирование волосяных фолликулов). Патогистологическое исследование секционного материала печени, почек и миокарда, полученного в результате создания модели алкогольного поражения печени, подтверждает регенеративное действие Лаеннека (снижение воспалительно-клеточной инфильтрации, отека стромы, жировой дистрофии, накопления билирубина) [2].

Исследованные маркеры указывают на более интенсивные процессы репарации тканей и косвенно указывают на геропротекторный эффект Лаеннека. В этой связи целесообразным представляется изучение *in vivo* возможного влияния Лаеннека на продолжительность жизни целого организма. В настоящей работе изучение геропротекторного действия Лаеннека было проведено на модельном организме *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*), который широко используется в современной молекулярно-клеточной биологии (в частности, в качестве модельной системы для скрининга потенциальных геропротекторов). Препарат тестировался по таким маркерам старения, как продолжительность жизни, устойчивость к температурному, токсическому и оксидативному стрессу.

Одной из наиболее «горячих точек» в современной геронтологии является вопрос о роли возрастных изменений в системе гормон роста (ГР)/инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1)/инсулин в механизме старения и развития ассоциированной с возрастом патологии [10]. Важным звеном в возрастных нарушениях является уменьшение индуцируемой ГР продукции ИФР-1. У старых крыс отмечено двукратное увеличение концентрации рецепторов к ГР в тканях, что, однако, не компенсирует возрастного

Рис. 1. Использование плацентарных препаратов в мировой практике (указан % исследований по соответствующей тематике)



снижения секреции этого гормона. С возрастом способность ГР индуцировать экспрессию гена ИФР-1 также существенно снижается. Таким образом, и у человека, и у лабораторных животных с возрастом развиваются нарушения в системе передачи сигнала рецептора ГР, приводящие к снижению секреции ИФР-1 [11].

ГР и ИФР-1 стимулируют синтез ДНК, РНК и белков в мозге, образование нейритов, пролиферацию олигодендроцитов и выживание нейронов и глии *in vitro*, усиливают образование синапсов в мышцах и способствуют репарации нервной ткани. ИФР-1 участвует в регуляции уровня обмена кальция в мозге и экспрессии онкогена *c-fos*. Введение ГР увеличивало концентрацию ИФР-1 в головном мозге и защищало нейроны от гибели в условиях ишемии, что свидетельствует о его способности преодолевать гематоэнцефалический барьер [11]. Имеются убедительные доказательства избирательной стимуляции введением ИФР-1 утилизации глюкозы в мозге старых крыс, а также нейротропного действия ИФР-1. Так, введение его в желудочки головного мозга старых животных увеличивало утилизацию глюкозы и активность глутамата в областях мозга, связанных со способностью к обучению и памяти.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

132

Оценка показателей состояния и выживаемости *C. elegans* в присутствии Лаеннека

Целью настоящей работы являлась оценка геропротекторных свойств Лаеннека на *C. elegans* с использованием технологии фенотипического скрининга. Эксперимент ставился в стандартизованных условиях. Во-первых, тестирование Лаеннека проводили на популяции синхронизированных зрелых *C. elegans* стадии L4, развивающихся одновременно из одной кладки яиц *C. elegans*. Во-вторых, возможности получения смешанной популяции червей избегали посредством ингибирования репродуктивной функции добавлением реактива FUDR (фтордезоксифуридин) в инкубационную среду.

Эксперименты проводились в формате 96-луночного планшета (объем 150 мкл/луночка) при температуре +20°C в климатической камере Binder (Германия), помещенной в стерильные условия ламинара FastFlow (Италия). Планшет покрывали защитной пленкой во избежание испарения жидкой питательной среды. Пленку с планшета снимали один раз в неделю для обеспечения доступа кислорода к *C. elegans*. В качестве пищи *C. elegans* использовали бактерии *Escherichia coli* (*E. coli*) PO-50, которые вносились однократно (в начале эксперимента). Наблюдения проводили под микроскопом в течение 30 дней с периодичностью 3 р/нед. Отмечались изменения подвижности, размера тела *C. elegans*, а также в культуральной среде обитания *C. elegans*. Критерием нежизнеспособности (смерти) *C. elegans* считали пол-

ное отсутствие двигательной активности при воздействии на них ярким пучком света. Эксперимент считали законченным при полном отсутствии единичного живого червя в популяции контрольных червей. В ходе мониторинга эксперимента велась фотосъемка изменений, наблюдаемых у *C. elegans* и в культуральной среде. В качестве контроля использовали *C. elegans*, которые инкубировались в тех же условиях, но в отсутствие Лаеннека.

Моделирование теплового стресса

После инкубации *C. elegans* в присутствии препарата Лаеннек (7 сут при $t=20^{\circ}\text{C}$) проводили подсчет числа живых *C. elegans*, а затем доводили температуру до 35°C. Через 8 ч проводили подсчет числа живых *C. elegans* и продолжали инкубацию, контролируя количество живых червей в контроле. При достижении 100% смертности контрольных червей эксперимент останавливался (типично – через 24 ч).

Моделирование оксидативного и токсического стресса

В исследованиях использовали два индуктора оксидативного стресса – перекись водорода в концентрациях 100 мкМ и 10 мМ и гербицид Паракват в концентрации 100 мМ. Паракват характеризуется тем, что индуцирует оксидативный и токсический стресс, поэтому широко используется при изучении механизмов оксидативного стресса [3]. Влияние препарата Лаеннек на способность увеличивать устойчивость *C. elegans* к оксидативному стрессу проверяли в присутствии 100 мМ Параквата. После 7 сут инкубации *C. elegans* с препаратом Лаеннек в различных разведениях в каждую ячейку 96-луночного планшета добавляли 15 мкл 1 М раствора Параквата к 150 мкл среды, так что конечная концентрация Параквата в каждой ячейке составила 100 мМ. Мониторинг и подсчет выживаемости *C. elegans* проводили 2 р/сут в первые 4 дня, далее каждые 2 дня в течение 14 дней до полного окончания эксперимента.

Аналогичным образом приготавливались растворы перекиси водорода. В экспериментах использовалась 38% H_2O_2 (категория чистоты – «техническая»). Проводили две серии экспериментов в присутствии рабочих концентраций H_2O_2 100 мкМ и 10 мМ. В качестве позитивного контроля использовали геропротектор метформин в концентрации 10 мкМ.

Критерием оценки устойчивости к стрессу являлась продолжительность жизни популяции *C. elegans* в различных условиях (при стрессе, при добавлении Лаеннека и др.). В контрольной группе *C. elegans* инкубировались в тех же условиях, что и нематоды опытной группы, но без добавления Лаеннека.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

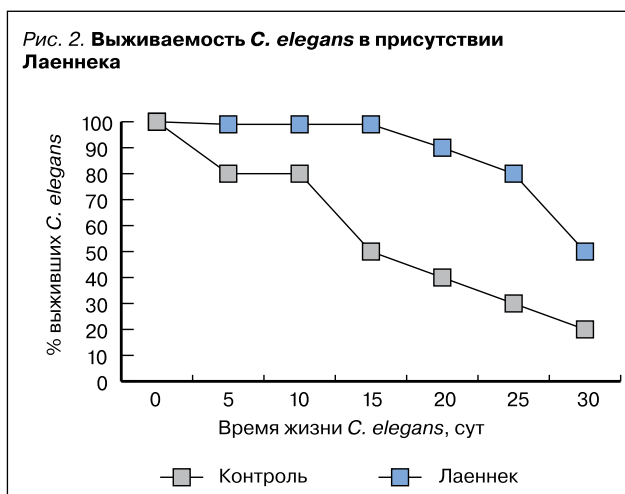
Наблюдения позволили установить качественные особенности двигательной активности и общего состо-

яния *C. elegans*, характерные для действия Лаеннека. Во-первых, при всех исследованных разведениях Лаеннека отмечена исключительная подвижность опытных групп *C. elegans* по сравнению с контролем. Отмечались движения с резким выбросом тела из положения сложенного кольца в прямую линию. Такая двигательная активность (не характерная, отметим, для других тестируемых соединений) отмечалась даже после 30 сут инкубации с Лаеннеком. Во-вторых, в среде, в которую был добавлен Лаеннек, отмечено отчуждение *C. elegans* от пищи (*E. coli*) в течение первых 5–7 дней, выражающееся в том, что животные сбивали еду к центру и двигались по краям ячейки. После 5–7 дней поведение *C. elegans* нормализовалось, и наблюдалось равномерное распределение особей среди ячейки. В третьих, наблюдалось увеличение тела нематод уже в течение первых 3–5 дней инкубации, что, вероятно, указывает на ценность Лаеннека как важного источника эссенциальных микронутриентов и аминокислот для жизнеобеспечения *C. elegans*.

Продолжительность жизни *C. elegans* в зависимости от разведения Лаеннека

Результаты продемонстрировали увеличение продолжительности жизни *C. elegans* на 92% в присутствии Лаеннека. Полная активность и жизнеспособность наблюдались у 95–98% популяции *C. elegans* в течение 16 дней, после чего отмечено плавное сокращение популяции. В то же время в контрольной группе уже на 4-й день эксперимента длительность жизни резко (на 20%) сократилась и составила в среднем всего 15 дней.

Популяция жизнеспособных *C. elegans*, инкубируемых в присутствии Лаеннека, более чем в 2 раза превосходила популяцию контрольных *C. elegans* к концу эксперимента. Продолжительность жизни *C. elegans* в популяции также существенно увеличивалась. Так, в контрольной группе к 17-м суткам эксперимента 50% популяции погибало. В то же время при выращивании *C. elegans* в присутствии Лаеннека 50% популяции сохранялось не до 17, а до 30 сут эксперимента (рис. 2). При этом двигательная



активность *C. elegans* в присутствии Лаеннека значительно превосходила подвижность контрольных червей.

Устойчивость *C. elegans* к тепловому стрессу в присутствии Лаеннека

После 8-часовой инкубации при повышенной температуре 35°C выживаемость популяций *C. elegans* в присутствии Лаеннека на 27% превышала таковую популяции контрольных *C. elegans* (рис. 3). После 24-часовой инкубации контрольные *C. elegans* умерли, в то время как 59% популяции *C. elegans* в присутствии Лаеннека оставались живыми.

Устойчивость *C. elegans* к действию оксидативно-токсического агента Параквата

Как известно, Паракват является индуктором образования активных форм кислорода (АФК) в клетках, поэтому широко используется при изучении механизмов оксидативного стресса [3]. Во всем диапазоне тестируемых разведений препарат Лаеннек повышал устойчивость *C. elegans* к оксидативно-токсическому стрессу, индуцированному присутствием 100 мМ Параквата (рис. 4).



Рис. 4. Влияние препарата Лаеннек на выживаемость *C. elegans* при оксидативно-токсическом стрессе, вызванном 100 мкМ параквата

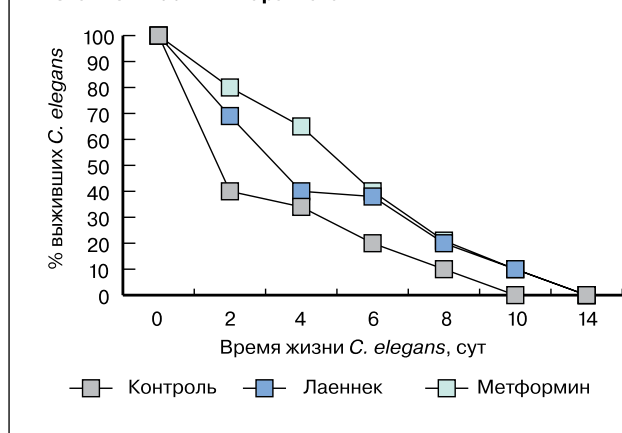
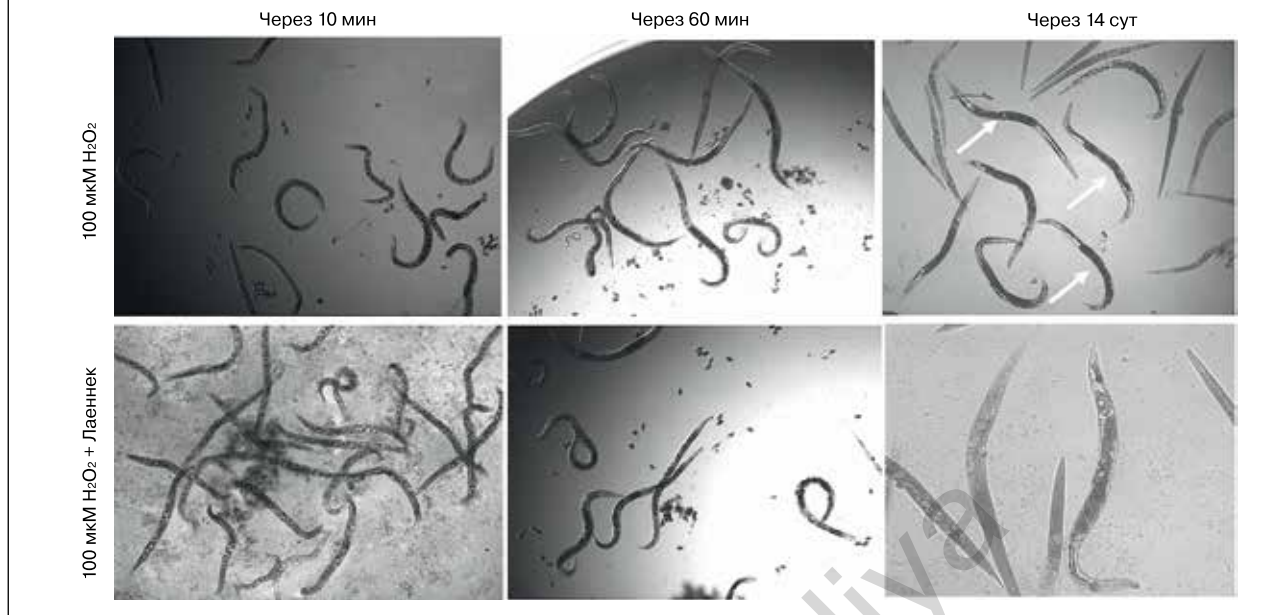


Рис. 5. Морфологические изменения *C. elegans* после обработки 100 мкМ H₂O₂ и влияние 312500-кратного разведения препарата Лаеннек



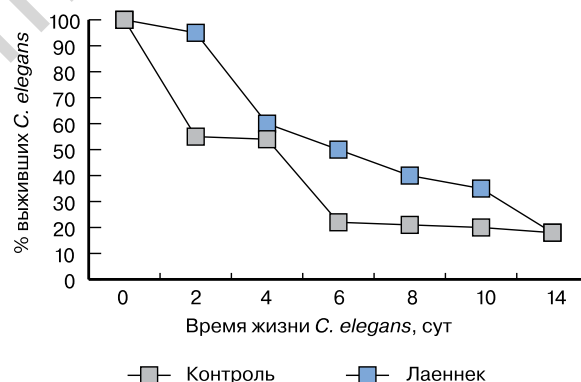
Заметим, что при добавлении «золотого стандарта» препарата с доказанным действием продления жизни» метформина в концентрации, обладающей максимальной эффективностью для *C. elegans* в плане продления жизни, средняя продолжительность жизни нематод увеличивалась всего в 2 раза.

Устойчивость *C. elegans* к прооксидантному действию перекиси водорода

Перекись водорода (H₂O₂, структурная формула – HO-OH) относится к числу АФК (к их числу также относятся ионы кислорода, свободные радикалы и перекиси), повышение внутриклеточных концентраций которых вызывает оксидативный стресс. Связь O-O непрочна, поэтому H₂O₂ – весьма неустойчивое соединение, самопроизвольно распадается на молекулу H₂O и кислородный радикал, который наносит существенный ущерб белкам, ДНК и другим молекулярным компонентам клеток.

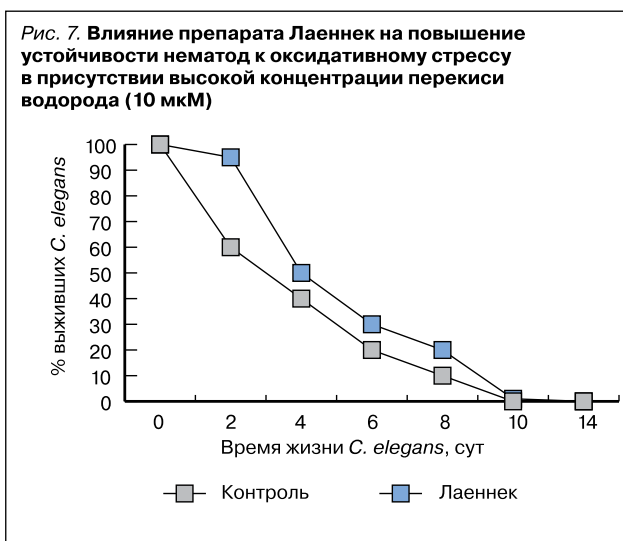
В настоящей работе было оценено действие Лаеннека на устойчивость *C. elegans* к действию H₂O₂. Перекись водорода даже в концентрации 100 мкМ весьма агрессивна по отношению к *C. elegans*: уже после 1,5-часовой экспозиции H₂O₂ погибает более 40% популяции нематод. При добавлении перекиси водорода в реакционную среду культивирования *C. elegans* как в присутствии Лаеннека, так и в контрольных образцах, наблюдалось резкое газообразование и вспенивание раствора. При этом *C. elegans* начинали очень энергично двигаться. Добавление перекиси водорода в концентрации 100 мкМ не вызывало видимых морфологических изменений *C. elegans*, включая нарушения целостности кожных покровов, на всем протяжении эксперимента (14 сут). Однако с момента внесения

Рис. 6. Влияние препарата Лаеннек на повышение устойчивости *C. elegans* к оксидативному стрессу в присутствии 100 μМ перекиси водорода



H₂O₂ в среду и до окончания наблюдений отмечено потемнение внутренних органов нематод. Внесение Лаеннека, напротив, предотвращало эти изменения (рис. 5) и способствовало нормализации двигательной активности *C. elegans*. Отмечено достоверное увеличение выживаемости *C. elegans*, начиная с 4 сут эксперимента (рис. 6). Препарат Лаеннек увеличивал продолжительность жизни *C. elegans* в среднем на 25% (рис. 7).

Подтвержденное в настоящей работе антиоксидантное и геропротекторное действие Лаеннека может быть обусловлено теми же молекулярно-физиологическими механизмами действия ГПЧ, которые обуславливают ускоренную регенерацию тканей. Использование ГПЧ для ускорения процессов регенерации тканей (например, ранозаживления) основано на трофическом, противовоспалительном и антитромботическом эффектах, которые



способствуют значительному сокращению размера раны, индекса тяжести ее состояния, уменьшению среднего числа дней, необходимых для полного заживления, значительному приросту эластичности рубца и его прочности на растяжение [4].

Важным компонентом регенеративного действия ГПЧ является противовоспалительный эффект, т.к. именно воспаление провоцируется действием АФК. В эксперименте введение препарата стандартизованного ГПЧ Лаеннек внутривенно достоверно снижало уровни фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и фермента синтеза простагландинов циклооксигеназы-2 при избыточно повышенных уровнях/активности этих белков [5].

Регенеративный, противовоспалительный и противоболевой эффекты ГПЧ обусловлены компонентами его пептидного состава. В частности, в состав препарата Лаеннек входит противовоспалительный дипептид JBP485 (цикло-транс-4-гидроксипролилсерин), который снижает уровни секреции и ФНО- α и проявляет антиапоптотический эффект (снижение уровня и активности каспазы-3 – фермента-активатора апоптоза клеток [6]).

В состав Лаеннека также входят пептидные фрагменты ИФР-1, факторов роста фибробластов (ФРФ), фактора роста гепатоцитов, активный пептид нейромедина N и фрагмент активного пептида кокальцигенина [7]. ИФР-1 осуществляет эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. ИФР-1 продуцируется гепатоцитами печени в ответ на стимуляцию их соматотропных рецепторов и способствует реализации физиологического воздействия соматотропного гормона. Подавление сигнального механизма, опосредованного инсулином и ИФР-1, влияет на продолжительность жизни посредством изменения экспрессии генов, кодирующих ряд факторов транскрипции (в том числе DAF-16, FOXO, HSF-1 и SKN-1). Эти факторы, в свою очередь, стимулируют или пода-

вляют экспрессию других генов, в том числе участвующих в развитии стресс-реакций, обеспечивающих механизмы аутофагии (переработки дефектных фрагментов клетки для синтеза новых органелл), а также кодирующих антимикробные пептиды, белки-шапероны, апо-липопротеины, липазы и ионные каналы. Кумулятивным эффектом происходящих при этом изменений и является увеличение продолжительности жизни. Возможно, подавление опосредованного инсулином и ИФР-1 сигнального механизма и повышение активности белков-аналогов DAF-16 (FOXO) запускает замедляющий старение сдвиг физиологических процессов в сторону защиты и поддержания жизнедеятельности клеток. ИФР-1 синергичен с инсулином и соматотропином по отношению к процессам роста и развития тканей. ИФР-1 связывается с одноименным рецептором, который был найден во многих тканях. При связывании ИФР-1 тирозинкиназный домен его рецептора активируется и, в свою очередь, инициирует передачу внутриклеточного сигнала по каскаду АКТ (протеинкиназа B), стимулирующему рост и воспроизводство тканей, в частности скелетных мышц, соединительной ткани, печени, почек, нервов, кожи и легких.

Для регенерации любых тканей наиболее важна активность ФРФ, которые индуцируют клеточное деление фибробластов, хондроцитов, остеоцитов и других видов клеток соединительной ткани. Связываясь с одноименными рецепторами, ФРФ активируют несколько путей передачи сигнала, в том числе с участием таких широко известных сигнальных белков, как Mg-зависимые митоген-активируемые протеинкиназы, ERK (внеклеточно регулируемые киназы), фосфатидилинозитол-3-киназы, фосфолипаза-C- γ , JNK (Jun-N-терминальная киназа) и протеинкиназа-C. Активация рецепторов вызывает фосфорилирование определенного тирозинового остатка белка FRS2, который затем взаимодействует с сигнальными белками Grb2, SOS, GAB1 и др. [1].

Входящий в состав препарата Лаеннек пептид с аминокислотной последовательностью KIPYI, соответствующей биологически активному пептиду нейромедина N, активирует внутриклеточные пути выживания клетки (в частности, сигнальный каскад внеклеточно-регулируемых ERK-1 и -2), что снижает уровни и активность проапоптотического белка JNK и, следовательно, тормозит гибель клеток организма вследствие воздействия оксидативного и других видов стресса. В Лаеннек входит фрагмент активного пептида кокальцигенина с аминокислотной последовательностью QKRAC [7], который также усиливает регенерацию тканей [8] и снижает уровни провоспалительного белка ФНО- α [9].

В состав Лаеннека входит дегидроэпиандростерон (ДГЭА) – естественный метаболит надпочечников, обладающий рядом важных биологических свойств. Его продукция с возрастом уменьшается [12], что

послужило поводом к широкому изучению геропротекторной активности ДГЭА. Было установлено, что ДГЭА угнетает синтез ДНК и образование супероксидов в тканях организма, снижает массу тела, обладает антиатерогенным, антидиабетическим и антиаутоиммунным действием [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня очевидно, что дальнейший прогресс современной профилактической медицины невозможен без принципиального изменения подхода к охране здоровья и увеличению продолжительности жизни человека. В условиях бурной индустриализации, урбанизации и нарастающего загрязнения окружающей среды можно надеяться лишь на частичное ослабление неблагоприятного воздействия этих факторов на организм. В реализации концепции «здорового старения», или «благополучного старения», рассматриваемой экспертами ООН как один из основных приоритетов «Программы научных исследований по проблемам старения в XXI веке», важное значение придается изменению «стиля жизни» человека, что уже в наше время может способствовать снижению заболеваемости и, следовательно, увеличению продолжительности жизни [11]. Можно надеяться, что применение воздействий, нормализующих возрастные гормонально-метаболические и иммунологические изменения и тем самым замедляющих реализацию генетической программы старения (уменьшающих темп, скорость старения, а не отодвигающих его начало), окажет значимый геропротекторный эффект. Препарат, препятствующий воздействию

повреждающих агентов, — ГПЧ Лаеннек может оказаться важным средством профилактики преждевременного старения в условиях повышенного риска влияния на организм неблагоприятных условий внешней среды.

Отправными точками для оценки геропротекторного потенциала любого препарата являются тесты на маркеры старения (проводимые на клетках человека в культуре) и исследования на животных. В частности, влияние препаратов на продолжительность жизни отдельных особей и популяции в целом удобно оценивать на одном из простейших модельных организмов — свободноживущих нематодах *C. elegans*. Существенное удлинение жизни нематод (на 50% и более) под воздействием препарата указывает на его перспективность как геропротектора.

В настоящей работе проведено изучение геропротекторного потенциала препарата Лаеннек на модельном организме *C. elegans* в условиях теплового, токсико-оксидативного и оксидативного стресса:

- в условиях теплового стресса выживание под действием Лаеннека повышалось на 27%;
- в условиях токсико-оксидативного стресса выживание под действием Лаеннека повышалось в 4 раза;
- показано, что в условиях отсутствия стресса добавление Лаеннека увеличивало продолжительность жизни *C. elegans* на 92% (29 сут) по сравнению с контролем (15 сут).

Приведенные выше данные позволяют рассматривать применение препарата ГПЧ Лаеннек в качестве перспективного средства для профилактики ассоциированной с возрастом патологии, а также в качестве геропротектора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гилельс А.В., Диброва Е.А., Гришина Т.Р., Волков А.Ю., Лиманова О.А., Томилова И.К., Демидов В.И. Препараты плаценты человека: фундаментальные и клинические исследования. *Врач.* 2014;4:67-72. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gilel's A.V., Dibrova Ye.A., Grishina T.R., Volkov A.Yu., Limanova O.A., Tomilova I.K., Demidov V.I. Preparations of human placenta: basic science and clinical research. *Doctor.* 2014;4:67-72 (in Russ.)]
2. Громова О.А., Марусич Е.И., Торшин И.Ю., Диброва Е.А., Гилельс А.В., Гришина Т.Р., Назаренко О.А., Демидов В.И., Касьяник М.С., Кильчевский А.В. Влияние препарата Лаеннек на маркеры старения. *Эстетическая медицина.* 2017;1. [Gromova O.A., Marusich Ye.I., Torshin I.Yu., Dibrova Ye.A., Gilel's A.V., Grishina T.R., Nazarenko O.A., Demidov V.I., Kasyanik M.S., Kil'chevsky A.V. Effect of Laennec on the markers of aging. *Aesthetic medicine.* 2017;1 (in Russ.)]
3. Ye X., Linton J.M., Schork N.Y., Buck L.B., Petrashech M.M. A pharmacological network for lifespan extention in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell.* 2014;13:206-15.
4. Biswas T.K., Auddy B., Bhattacharya N.P., Bhattacharya S., Mukherjee B. Wound healing activity of human placental extracts in rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 2001;22(12):1113-6.
5. Lee K.H., Kim T.H., Lee W.C., Kim S.H., Lee S.Y., Lee S.M. Anti-inflammatory and analgesic effects of human placenta extract. *Nat. Prod. Res.* 2011;25(11):1090-100.
6. Wu J., Wang C., Liu Q., Yang T., Zhang Q., Peng J., Gao Y., Sun H., Kaku T., Liu K. Protective effect of JBP485 on concanavalin A-induced hepatocyte toxicity in primary cultured rat hepatocytes. *Eur. J. Pharmacol.* 2008;589(1-3):299-305.
7. Торшин И.Ю., Згода В.Г., Громова О.А., Баранов И.И., Демидов В.И., Назаренко О.А., Сотникова Н.Ю. Анализ легкой пептидной фракции Лаеннека методами современной протеомики. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2016;4:31-42. [Torshin I.Yu., Zgoda V.G., Gromova O.A., Baranov I.I., Demidov V.I., Nazarenko O.A., Sotnikova N.Yu. Analysis of light peptide fractions of Laennec by methods of modern proteomics. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2016;4:31-42 (in Russ.)]

ЛАЕННЕК ГИДРОЛИЗАТ ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА

ГЕПАТОПРОТЕКТОР · ИММУНОМОДУЛЯТОР · ГЕРОПРОТЕКТОР



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

- Ускоряет регенерацию клеток;
- Повышает пролиферацию гепатоцитов;
- Улучшает метаболические процессы;
- Усиливает тканевое дыхание;
- Уменьшает содержание липидов и холестерина;
- Подавляет развитие фиброза;
- Оказывает иммуномодулирующее действие;
- Снимает интоксикацию;
- Активизирует ранозаживление.



ПОКАЗАНИЯ:

- Острые и хронические гепатиты;
- Вирусные гепатиты;
- Жировая дистрофия печени;
- Атопический дерматит;
- Псориаз;
- Герпес-вирусная инфекция;
- Профилактика преждевременного старения.



СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ:

- Внутривенное капельное введение;
- Внутримышечные инъекции.



8. Song Y., Bi L., Zhang Z., Huang Z., Hou W., Lu X., Sun P., Han Y. Increased levels of calcitonin gene-related peptide in serum accelerate fracture healing following traumatic brain injury. *Mol. Med. Report.* 2012;5(2):432–8.
9. Leventoglu S., Koksall H., Sancak B., Taneri F., Onuk E. The effect of calcitonin gene-related peptide on healing of intestinal anastomosis in rats with experimental obstructive jaundice. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2009;16(4):546–51.
10. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Наука, 2008. Т. 1, 481 с.; Т. 2, 434 с. [Anisimov V.N. Molecular and physiological mechanisms of aging. 2nd ed. SPb.: Science, 2008. Vol. 1, p. 481; vol. 2, p. 434. (in Russ.)]
11. Sonntag W.E., Lynch C.D., Cefalu W.T., Ingram R.L., Bennett S.A., Thornton P.L., Khan A.S. Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals. *J. Gerontol. Biol. Sci.* 1999;54A:B521–38.
12. Valenti G. DHEA replacement therapy for human aging: a call for perspective. *Aging Clin. Exp. Res.* 1997;9(Suppl. 4):71–2.

Поступила/Received: 14.02.2017

Принята в печать/Accepted: 16.06.2017

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сергей Викторович Леонов, к.б.н., доцент кафедры интеллектуальных систем ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)». Адрес: 141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9. Тел.: (499) 135-24-89

Елена Ивановна Марусич, к.б.н., доцент кафедры интеллектуальных систем ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)». Адрес: 141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9. Тел.: (499) 135-24-89

Ольга Алексеевна Громова, д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия». Адрес: 153012, г. Иваново, Шереметевский пр., д. 8. Тел.: (4932) 41-65-25. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Иван Юрьевич Торшин, к.ф.-м.н., доцент кафедры интеллектуальных систем ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)». Адрес: 141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., 9. Тел.: (499) 135-24-89

Екатерина Александровна Диброва, к.э.н., президент Медицинской корпорации RHANA. Адрес: 123242, г. Москва, ул. Зоологическая, д. 22. Телефон: (495) 984-34-79

ABOUT THE AUTHORS:

Sergey V. Leonov, candidate of biological science, associate professor of the Department of intelligent systems, Moscow institute of physics and technology (state university). Address: 141701, Moscow region, Dolgoprudny, 9 Institutsky pereulok. Tel.: +74991352489

Elena I. Marusich, candidate of biological sciences, associate professor of the Department of intelligent systems, Moscow institute of physics and technology (state university). Address: 141701, Moscow region, Dolgoprudny, 9 Institutsky pereulok. Tel.: +74991352489

Olga A. Gromova, MD, professor of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Ivanovo state medical academy. Address: 153012, Ivanovo, 8 Sheremetevsky prospect. Tel.: +74932416525. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin, candidate of physico-mathematical sciences, associate professor of the Department of intelligent systems, Moscow institute of physics and technology (state university). Address: 141701, Moscow region, Dolgoprudny, 9 Institutsky pereulok. Tel.: +74991352489

Yekaterina A. Dibrova, PhD, president of Medical Corporation RHANA. Address: 123242, Moscow, 22 Zoologicheskaya St. Tel.: +74959843479