

Опыт применения гидролизата плаценты у женщин с климактерическим синдромом в перименопаузе

И.И.Коваленко[✉], А.В.Аталян

ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека.

664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16

В статье представлены результаты рандомизированного слепого плацебо-контролируемого проспективного исследования в параллельных группах. Участие приняли 40 женщин в перименопаузе с симптомами климактерического синдрома, нарушениями менструального цикла и уровнем фолликулостимулирующего гормона более 20 мЕд/мл, которые были случайным образом распределены на 2 группы: женщины, вошедшие в 1-ю группу, получали экстракт плаценты Мэлсмон по 2 мл (100 мг) подкожно через день в течение 2 нед, затем 2 раза в неделю (всего 30 инъекций за 4 мес), 20 пациенток 2-й группы получали плацебо (0,9% раствор хлорида натрия) в аналогичном режиме. В результате проведенного лечения в обеих группах было отмечено существенное снижение модифицированного менопаузального индекса, уменьшение времени засыпания, увеличение продолжительности сна, существенно улучшилась оценка самочувствия. Наряду с этим в 1-й группе женщин, в отличие от группы плацебо, после лечения реже отмечалась депрессия, у большинства пациенток существенно улучшилось состояние кожи. У 32% участниц исследования, получавших экстракт плаценты, и 5% – из группы плацебо восстановились менструации без значимых изменений состояния эндометрия. Ограничением исследования является небольшой размер выборки и лимитированный период наблюдения.

Ключевые слова: менопауза, климактерический синдром, инсомния, экстракт плаценты.

[✉]innakov2010@yandex.ru

Для цитирования: Коваленко И.И., Аталян А.В. Опыт применения гидролизата плаценты у женщин с климактерическим синдромом в перименопаузе. Гинекология. 2016; 18 (5): 20–25.

The experience of using the placenta hydrolyzate in women with climacteric syndrome in perimenopausal period

I.I.Kovalenko[✉], A.V.Atalyan

Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems. 664003, Russian Federation, Irkutsk, ul. Timiriazeva, d. 16

This article presents the results of randomized, blind, placebo-controlled prospective study in parallel groups. 40 premenopausal women with symptoms of climacteric syndrome, menstrual disorders and FSH level more than 20 mIU/ml, were recruited and randomized into 2 groups: 20 women (group 1) used placenta extract Melsmon (Japan), 2 ml (100 mg), subcutaneously, every 2nd day for 2 weeks, then 2 times a week (30 injections for 4 months in total). 20 patients (group 2) were included in the placebo group (2 ml subcutaneously, in similar regimen). After 4 months of treatment the significant decrease of modified Kupperman menopausal index, decrease of time required to fall asleep and night time awakenings number, as far as increasing of sleep duration and significant improvement of general health self-assessment were registered in both groups. The improvement of psycho-emotional symptoms and skin condition after intervention was reported only in the 1st group. 32% of women used placental extract and 5% patients from placebo group reported about menstrual episodes after period of amenorrhea, without any significant changes in endometrial thickness. Study limitations: because of the small sample size and limited observation period, more long-term trials are needed.

Key words: menopause, climacteric syndrome, sleep disorders, placenta extract.

[✉]innakov2010@yandex.ru

For citation: Kovalenko I.I., Atalyan A.V. The experience of using the placenta hydrolyzate in women with climacteric syndrome in perimenopausal period. Gynecology. 2016; 18 (5): 20–25.

Согласно современным представлениям биологическое старение организма – процесс многофакторный, обусловленный развитием повреждений на трех уровнях, возникающих в разные периоды жизни человека: молекулярном (20–30 лет), клеточном (30–40 лет) и тканевом (или структурном), на котором реализуются структурные нарушения в тканях с формированием недостаточности органов и систем (40–50 лет и старше). Это свидетельствует о том, что мероприятия по профилактике старения должны выполняться единым лечебно-профилактическим комплексом, в котором необходимо воздействовать на все звенья. Сегодня anti-age мероприятия осуществляются на тканевом/структурном уровне уже со сформировавшейся функциональной недостаточностью органов и систем. При этом выявление и коррекция повреждений других звеньев, ответственных за старение (молекулярное и клеточное), в нашей практике фактически отсутствуют.

Комплексный и более системный взгляд на процессы старения подводит ученых и клиницистов к поиску и введению в практику диагностических и терапевтических методов коррекции молекулярно-клеточных нарушений, чтобы иметь возможность не просто тормозить развитие возраст-ассоциированных заболеваний, но и предупреждать причину их возникновения – возрастную дегенерацию самих органов и тканей, сохраняя их структурную целостность и функциональную состоятельность [1].

Одним из примеров структурных нарушений в тканях с формированием функциональной недостаточности является возрастное угасание функции гонад, приводящее к возникновению дефицита половых гормонов: эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Причем для женщин начало периода снижения уровня половых гормонов (климактерический период) является наиболее критичным, поскольку в отличие от мужчин, у которых уровень половых гормонов снижается постепенно, у первых этот процесс происходит стремительно, особенно с наступлением менопаузы [2, 19].

Средний возраст наступления менопаузы у россиянок составляет 51 год при ожидаемой средней продолжительности жизни в 75 лет. Таким образом, 1/3 своей жизни женщина живет в состоянии дефицита половых гормонов [3, 4]. Ранние симптомы климактерического синдрома (КС), в частности приливы и ночную потливость, усталость, быструю утомляемость, подавленное настроение, снижение либидо, дневную сонливость и бессонницу, отмечают около 70% женщин перименопаузального возраста. В более старшем возрасте возникают урогенитальная атрофия, метаболический синдром, остеопороз и когнитивные расстройства [3–5].

Терапией выбора для коррекции дефицита половых гормонов является менопаузальная гормональная терапия (МГТ), которая при своевременном назначении оказывает

свои положительные эффекты в отношении профилактики таких серьезных возраст-ассоциированных заболеваний, как сахарный диабет типа 2, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера и остеопороз [1, 3–5].

Метаболическая терапия

Тем не менее в гинекологической практике возможно применение препаратов метаболической терапии с новыми механизмами действия и уровнями воздействия на процесс биологического старения. Применение данной терапии усиливает энергетический потенциал клеток, способствуя стабилизации клеточных мембран, нормализации функциональной активности митохондрий, синтеза нуклеиновых кислот, белков и других внутриклеточных структур, что приводит к оптимизации клеточного обмена в целом, тем самым тормозя формирование и прогрессирование патологических процессов на клеточном уровне за счет прямого действия на звено старения самих гонад и организма в целом [6–9]. Главная роль в этом процессе принадлежит митохондриям. В них интегрированы пути метаболизма белков, жиров и углеводов и осуществляются основные энергетические процессы регуляции внутриклеточного распределения кальция, образование стероидов, регуляции апоптоза [8–11].

Применение метаболической терапии открывает перед клиницистами новые возможности как синергического воздействия на разные звенья процесса биологического старения (в комплексе с МГТ), так и эффективного и безопасного воздействия только на клеточное звено старения в ситуациях, когда применение МГТ невозможно по причине имеющихся противопоказаний.

Примером эффективной метаболической терапии, получившей широкое применение в последние десятилетия, являются органопрепараты в виде экстракта человеческой плаценты, которые используются в клинической медицине начиная с первой четверти XX в. В 1920-х годах известный русский офтальмолог и хирург профессор В.П.Филатов (1875–1956) обосновал метод тканевой терапии. В отношении экстракта плаценты применение данного метода основано на предположении, что экстракт содержит значительные количества так называемых биогенных (естественных) стимуляторов (пептидов, аминокислот и др.), которые активируют обмен веществ. В отечественную промышленность с 1930-х годов были внедрены разработанные В.П.Филатовым методы приготовления экстракта и взвеси плаценты [21]. С 1940-х годов плацентарные препараты все более активно начинают исследоваться и в других странах (Германии, Индии, Франции, Японии) [13, 22–25]. Становится очевидным широкий спектр их возможного клинического применения [26–33]. В частности, с 1960-х годов в медицинских целях широко используется Мэлсмон – гидролизат плаценты, получаемый из терминальных ворсин хориона, в состав которого входит:

- 16 аминокислот, в том числе незаменимые для организма человека, проявляющие антиоксидантную активность (тирозин, триптофан, фенилаланин, урацил), а глутаминовая и аспарагиновая аминокислоты способны связывать свободные радикалы;
- моносахариды, вступающие в реакции окисления, приводящие к образованию 3 типов кислот (глюконовой, глюкуроновой и глюкаровой), и принимающие активное участие в обмене информацией между клетками и межклеточным веществом;
- полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3, стеариновая, пальмитиновая, миристиновая, арахидовая и т.д.), обеспечивающие пластичность клеточных мембран, снижающие окислительный стресс и увеличивающие экспрессию противовоспалительных маркеров;
- низкомолекулярные (сигнальные) пептиды, обеспечивающие котрансляционный или посттрансляционный транспорт белка в соответствующие органеллы (ядро, митохондрии, хлоропласт, эндоплазматический ретикулум, апопласт или пероксисома), тем самым влияя на экспрессию генов, создание оптимального физиологического темпа деления клеток, регуляцию межклеточных взаимодействий и нормализацию метаболических процессов [9–13, 20].

Эффективность и безопасность применения этого средства, в том числе у женщин с климактерическими расстройствами, проверены многолетним практическим опытом и подтверждены данными исследований. В частности, J.Kim (Корея) и соавт. в 2008 г. провел двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование эффективности плацентарного препарата Мэлсмон при симптомах КС с оценкой индекса Купермана и динамики уровней эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). При этом было показано, что уменьшение выраженности проявлений КС не сопровождалось изменением концентраций исследованных гормонов [14].

Поскольку результаты данного рандомизированного клинического исследования впоследствии не воспроизводились, проведение исследований в данной области представлялось нам актуальным.

Также заслуживает внимания недавно проведенное исследование (2015 г.) *in vitro*, специалистами Центра цитохимических исследований (Москва), которое подтверждает иной механизм действия экстракта человеческой плаценты и влияние на регуляцию клеточного обмена. Результаты исследования показали, что Мэлсмон нормализует клеточное дыхание, повышая активность митохондриальных ферментов. Данный факт оценивался по динамике изменения площади очагов ферментативной реакции сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах. Представляет интерес, что гиперфункция митохондрий при этом не было отмечено, Мэлсмон активировал их до нормальных значений молодого организма (20–30 лет), не допуская чрезмерного повышения активности [1].

Цель – оценить клиническую эффективность и безопасность экстракта плаценты в сравнении с плацебо в коррекции климактерических симптомов у женщин в перименопаузе.

Объекты и дизайн

В исследование были включены 40 женщин в перименопаузе, обратившихся в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» в период с октября 2013 по март 2014 г., с симптомами КС.

Критерии включения: возраст более 40 лет, нарушения менструального цикла (МЦ), наличие климактерических симптомов, концентрация ФСГ > 20 мМЕ/мл, информированное согласие пациентки.

Критерии исключения: тяжелое течение КС, злокачественные новообразования, тяжелые соматические заболевания, фиброаденомы, аденомы, кисты молочных желез, миома матки с размером доминантного узла более 2 см, гиперплазия эндометрия, индивидуальная непереносимость исследуемого препарата, прием любых лекарственных средств для коррекции климактерических нарушений и нарушений сна.

Дизайн: слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах.

Группы пациенток: после оценки критериев включения и исключения женщины были рандомизированы в соотношении 1:1 с использованием метода конвертов; 20 из них был назначен экстракт плаценты Мэлсмон (ЛП-000550 от 16.05.2011) по 2 мл (100 мг) подкожно через день в течение 2 нед, далее – 2 раза в неделю в течение 3,5 мес (всего 30 инъекций в течение 4 мес); 20 пациенток получали плацебо по 2 мл подкожно через день в течение 2 нед, далее – 2 раза в неделю в течение 3,5 мес (всего 30 инъекций в течение 4 мес). В качестве плацебо использовался 0,9% раствор натрия хлорида. В процессе исследования 2 пациентки (по одной из каждой группы) отказались от лечения и были исключены. Таким образом, завершили исследование 38 женщин.

Материалы и методы

Методы исследования включали: анкетирование с регистрацией жалоб, данных анамнеза, оценкой модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [4]. Характер нарушений сна оценивался с помощью опросника [15]. Кроме того, проводились стандартное общеклиническое обследование с оценкой индекса массы тела (ИМТ), гине-

Таблица 1. Исходная характеристика пациенток с КС

| Показатель | Мэлсон (n=19) | Плацебо (n=19) | p |
|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------|
| | М±а | | |
| | Ме (25; 75-й процентиль) | | |
| Возраст, лет | 48,21±2,73 48,00 (47,00; 50,00) | 48,84±2,81 49,00 (47,00; 51,00) | 0,63 |
| ИМТ, кг/м ² | 25,50±4,77 24,87 (22,65; 28,08) | 24,87±4,51 23,71 (21,61; 25,60) | 0,13 |
| ФСГ, мМЕ/мл | 49,78±20,92 52,00 (32,00; 65,00) | 50,26±22,93 45,00 (29,00; 69,00) | 0,95 |
| Длительность КС, мес | 7,42±2,24 7,0 (6,0; 9,0) | 7,05±2,32 6,0 (5,0; 9,0) | 0,55 |
| ММИ, баллов | 48,31±10,79 48,0 (44,0; 55,0) | 48,21±9,65 47,0 (43,0; 53,0) | 0,92 |

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–5: М – среднее, а – среднеквадратичное отклонение.

Таблица 2. Исходные характеристики сна пациенток с КС

| Показатели | Мэлсон (n=19) | Плацебо (n=19) | p |
|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------|
| | М±а | | |
| | Ме (25; 75-й процентиль) | | |
| Время засыпания, мин | 51,57±27,49 40,0 (35,0; 60,0) | 49,21±30,05 40,0 (30,0; 60,0) | 0,89 |
| Количество ночных пробуждений | 3,10±1,10 3,0 (3,0; 4,0) | 3,63±1,01 4,0 (3,0; 4,0) | 0,19 |
| Продолжительность сна, ч | 5,78±1,22 6,0 (5,0; 7,0) | 5,68±0,94 5,0 (5,0; 6,0) | 0,75 |
| Самочувствие, баллы | 48,9±15,2 50,0 (40,0; 60,0) | 52,6±12,4 50,0 (40,0; 60,0) | 0,50 |

кологическое исследование. Инструментальные методы исследования включали: ультразвуковое исследование органов малого таза и молочных желез с использованием аппарата «Алока-5500». Также оценивались результаты маммографии и онкоцитологического исследования.

Определение концентраций ФСГ, серотонина в сыворотке крови (с 3 по 7-й дни МЦ или при отсутствии менструаций) и мелатонина в утренней моче (независимо от МЦ) проводилось иммуноферментным методом с использованием автоматического фотометра для микропланшет ELx808™. Для исследования ФСГ использовали тест-системы «Гонадотропин ИФА-ФСГ». Концентрации серотонина определяли с использованием тест-системы Serotonin ELISA. Определение мелатонина в моче проводили с помощью тест-системы 6-Sulfatoxymelatonin ELISA.

Статистический анализ производили с помощью пакета комплексной обработки данных Statistica 6,0. Близость выборки к нормальному закону распределения определяли, используя критерии Шапиро–Уилка, Лиллиефорса и Колмогорова–Смирнова. Непрерывные данные были представлены в виде среднего, стандартного отклонения, медианы (Ме), 25, 75-го процентиля. Частоты представлены в виде пропорций и процентов. Для средних величин и относительных частот подсчитывались 95% доверительные интервалы. Для определения значимости различий между количественными показателями в группах в случае независимых выборок применялся критерий U (Манна–Уитни), связанных выборок – критерий W (Уилкоксона). Для анализа качественных признаков использовался двусторонний точный критерий Фишера в случае независимых выборок и критерий McNemar Chi-square (Мак-Немара ×2) для анализа повторных изменений (до и после лечения). Принимался во внимание уровень значимости p<0,05.

Таблица 3. Исходные концентрации серотонина в сыворотке крови и мелатонина в моче у женщин с КС

| Показатели | Мэлсон | Плацебо | p |
|---|--|--|------|
| | М±а | | |
| | Ме (25; 75-й процентиль) | | |
| Серотонин в сыворотке крови, нг/мл (n=18) | 1302,4±809,3 1428,6 (641,6; 1996,2) | 1323,2±841,1 1270,2 (490,1; 2112,3) | 0,89 |
| Мелатонин в моче, нг/мл (n=19) | 24,5±11,1 25,6 (12,5; 32,8) | 31,8±12,1 34,6 (21,5; 42,8) | 0,03 |

Таблица 4. Характеристики сна пациенток с КС при использовании плацентарного препарата Мэлсон и плацебо

| Показатель | Мэлсон | Плацебо |
|---|----------------------------------|-------------------------------|
| | М±а (95% доверительный интервал) | |
| Время засыпания до лечения, мин | 51,57±27,49 (38,32; 64,82) | 49,21±30,05 (34,73; 63,69) |
| Время засыпания после лечения, мин | 26,05±12,31 (20,12; 31,98) | 30,52±16,06 (22,78; 38,26) |
| p | 0,001* | 0,002** |
| Количество ночных пробуждений до лечения | 3,10±1,10 (2,57; 3,63) | 3,63±1,01 (3,14; 4,17) |
| Количество ночных пробуждений после лечения | 1,57±1,21 (0,97; 2,15) | 2,31±0,94 (1,86; 2,76) |
| p | 0,0005* | 0,0006** |
| Продолжительность сна до лечения, ч | 5,78±1,22 (5,19; 6,36) | 5,68±0,94 (5,22; 6,13) |
| Продолжительность сна после лечения, ч | 7,00±1,05 (6,49; 7,50) | 6,52±1,07 (6,00; 7,03) |
| p | 0,005* | 0,005** |
| Самочувствие до лечения | 48,9±15,2 (41,57; 56,22) | 52,6±12,4 (46,62; 58,58) |
| Самочувствие после лечения | 79,6±12,8 (73,43; 85,77) | 67,9±15,1 (60,62; 75,18) |
| p | 0,0001* | 0,0002** |

Здесь и далее в табл. 5: *сравнение показателей в группе пациенток, принимающих Мэлсон, до и после лечения; **сравнение показателей в группе пациенток, принимающих плацебо, до и после лечения.

Таблица 5. Динамика концентраций серотонина и мелатонина в процессе лечения

| Показатель | Мэлсон (n=19) | Плацебо (n=19) |
|---|--------------------------|------------------------|
| | М±а | |
| | Ме (25; 75-й процентиль) | |
| Серотонин в сыворотке крови до лечения, нг/мл (n=18) | 1302,4±809,3 | 1323,2±841,1 |
| | 1428,6 (641,6; 1996,2) | 1270,2 (490,1; 2112,3) |
| Серотонин в сыворотке крови после лечения, нг/мл (n=18) | 1603,9±768,8 | 1527,3±818,4 |
| | 1346,6 (1002,8; 2396,8) | 1301,8 (959,2; 2175,8) |
| p | 0,395* | 0,420** |
| Мелатонин в моче, до лечения, нг/мл (n=19) | 24,5±11,1 | 31,8±12,1 |
| | 25,6 (12,5; 32,8) | 34,6 (21,5; 42,8) |
| Мелатонин в моче после лечения, нг/мл (n=19) | 29,6±10,3 | 32,3±12,3 |
| | 32,6 (20,7; 35,9) | 37,5 (22,5; 42,4) |
| p | 0,238* | 0,420** |

Результаты и обсуждение

Как представлено в табл. 1, пациентки с КС, включенные в исследование, вошедшие в группы с применением плацентарного препарата и плацебо, не отличались по возрасту, ИМТ, концентрации ФСГ в сыворотке крови, длительности КС, величине ММИ.

Исходные характеристики сна на основе результатов оценки Стэнфордского опросника у пациенток обеих групп были сопоставимы до приема препаратов (табл. 2).

Жалобы на снижение настроения и наличие симптомов депрессии предъявляли большинство пациенток обеих групп – по 15 (78,9%) женщин в каждой; $p=1,0$.

Частота гормонозависимых гинекологических заболеваний в обеих группах также не отличалась. Так, миома матки диагностирована у 9 (47,4%) женщин, которым был назначен Мэлсмон, и 8 (42,1%) пациенток группы плацебо ($p=1,00$); эндометриоз матки выявлялся у 9 (47,4%) женщин в основной группе и 8 (42,1%) в группе плацебо ($p=1,00$).

Как видно из табл. 3, при сравнении исходных уровней серотонина в сыворотке крови значимых различий в группах женщин выявлено не было, однако концентрации мелатонина в моче у пациенток, случайным образом распределенных в группу, где предполагалось применение плацентарного препарата, были ниже, чем в группе женщин, использовавших плацебо.

Далее нами был проведен сравнительный анализ динамики клинических симптомов и изучаемых лабораторных показателей при использовании плацентарного препарата Мэлсмон и плацебо. В обеих группах через 4 мес применения плацентарного препарата и плацебо было зарегистрировано существенное уменьшение ММИ: с $48,31 \pm 10,79$ до $26,33 \pm 7,39$ балла в группе женщин, использовавших Мэлсмон, и с $48,21 \pm 9,65$ до $33,11 \pm 12,29$ балла в группе плацебо, – с одинаковым уровнем статистической значимости различий ($p=0,0001$ в обеих группах).

У женщин с КС было выявлено значимое уменьшение времени засыпания и количества ночных пробуждений с одновременным увеличением продолжительности сна без существенных различий в группах с применением Мэлсмона и плацебо. После лечения также отмечено сопоставимое статистически значимое улучшение общего самочув-

ствия как у пациенток, получавших Мэлсмон, так и у женщин группы плацебо (табл. 4).

При оценке динамики значений серотонина и мелатонина статистически значимых различий между группами не найдено (табл. 5).

В то же время при применении гидролизата плаценты, в отличие от плацебо, зарегистрировано уменьшение психоэмоциональных расстройств после проведенного лечения. Так, в основной группе снижение настроения и наличие симптомов депрессии до лечения отмечали 15 (78,9%) пациенток, а после лечения – только 4 (21,1%) женщины ($p=0,002$), тогда как в группе плацебо – 15 (78,9%) и 11 (57,9%) соответственно ($p=0,14$).

В ходе наблюдения по данным эхосонографии органов малого таза в обеих группах не было выявлено патологических изменений, в том числе изменения толщины эндометрия. При этом у 6 (32%) женщин, которым был назначен гидролизат плаценты, было отмечено восстановление менструальной функции после периода аменореи, в группе плацебо – у 1 (5%) пациентки; $p=0,09$. Четырнадцать (73%) пациенток из основной группы и лишь 4 (21%) получавших плацебо отмечали улучшение состояния кожи ($p=0,04$).

В соответствии с результатами нашего 4-месячного исследования применение экстракта плаценты сопровождается положительной динамикой климактерических симптомов, что не противоречит данным предыдущих работ [14, 16, 17].

В исследовании M.Kong и соавт. (2008 г.) показано, что применение экстракта человеческой плаценты способствует снижению выраженности симптомов менопаузы, не влияя на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. При этом у женщин, принимавших экстракт плаценты, не зарегистрировано повышения концентраций эстрадиола [14]. J.Kim и соавт. (2008 г.) представили синергизм компонентов экстракта плаценты и эстрогенов, что

по-видимому объясняет эстрогеноподобный эффект плацентарного препарата при климактерических нарушениях. На основании этого можно предположить, что причиной смягчения климактерических симптомов является не увеличение концентрации эстрадиола в результате терапии экстрактом человеческой плаценты, а другие механизмы, в частности антиоксидантное и противовоспалительное действия препарата, которые приводят к улучшению клеточного метаболизма. Таким образом, в реализации эффектов при применении экстракта человеческой плаценты не вовлечены механизмы влияния на гипоталамус, гипофиз и гонады, отсутствует стимуляция выработки половых гормонов [16].

Также мы показали влияние данного препарата на качество и продолжительность сна, что до нас продемонстрировали японские ученые в 2012 г. [17]. Дополнительные эффекты экстракта плаценты в нашем исследовании были представлены снижением частоты депрессии (в сравнении с плацебо), что подтверждается ранее полученными результатами [14].

Влияние экстракта человеческой плаценты (в сравнении с аскорбиновой кислотой) на качество кожи изучалось Н.Схо и соавт. [18], которые показали повышение пролиферации фибробластов без увеличения экспрессии трансформирующего фактора роста β . Эти данные могут служить объяснением улучшения качества кожи у женщин, получавших Мэлсон, в нашем исследовании.

Представляет интерес, что у женщин в перименопаузе, по нашим данным, регистрируется восстановление менструаций без изменений толщины эндометрия, т.е. эстрогеноподобные свойства экстракта плаценты не влияют на высоту эндометрия.

Заключение

Применение плацентарного препарата Мэлсон сопровождается существенным снижением частоты психоэмоциональных нарушений, связанных с перименопаузой; способствует улучшению состояния кожи и восстановлению менструации без изменения толщины эндометрия в сравнении с плацебо. Это объясняется способностью препарата оказывать влияние на клеточное дыхание, повышая активность митохондриальных ферментов без стимуляции выработки гормонов.

Отсутствие в составе препарата гормонов, ферментов, белков, витаминов и факторов роста исключает возможность появления побочных эффектов, опосредованных влиянием данных веществ.

В то же время отсутствие гормональной активности делает возможным синергическое использование Мэлсона у женщин в климактерическом периоде в комбинации с классическими препаратами МГТ без повышения рисков возникновения побочных эффектов.

Результаты исследования *in vitro*, проведенного нашими московскими коллегами, продемонстрировали эффекты гидролизата плаценты в отношении митохондриальной дисфункции и свидетельствуют о свойствах данного препарата в отношении профилактики процессов старения. Дальнейшие исследования могут изменить представления о роли плацентарного препарата Мэлсон не только в терапии климактерических расстройств, но и в лечении широкого спектра заболеваний в гинекологии и других областях медицины, а также приблизить специалистов к созданию более комплексного подхода в глобальной anti-age стратегии, направленной на профилактику биологического старения организма.

Литература/References

1. Измайлова Т.Д. Персонализированные протоколы метаболической коррекции как основа anti-age программ. Инъекционные методы в косметологии. 2016; 1: 24–37. / Izmailova T.D. Personalizirovannye protokoly metabolicheskoi korrektsii kak osnova anti-age program. In "Eksionnyye metody v kosmetologii. 2016; 1: 24–37. [in Russian]

2. Liu Y et al. Relative androgen excess and increased cardiovascular risk after menopause: a hypothesized relation. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 489–94.
3. Сметник В.П. Медицина климактерия. 2006; с. 847. / Smetnik V.P. *Meditsina klimakteria*. 2006; s. 847. [in Russian]
4. Руководство по климактерию. Руководство для врачей. Под ред. В.П.Сметник, В.И.Кулакова. М.: МИА, 2001. / *Rukovodstvo po klimakteriiu. Rukovodstvo dlia vrachei*. Pod red. V.P.Smetnik, V.I.Kulakova. M.: MIA, 2001. [in Russian]
5. Медицина климактерия. Под ред. В.П.Сметник. Ярославль: Литера, 2009. / *Meditsina klimakteria*. Pod red. V.P.Smetnik. Iaroslavl: Litera, 2009. [in Russian]
6. Тканевая терапия. Под ред. НАПучковской. Киев: Здоров'я, 1975. / *Tkanevaia terapiia*. Pod red. N.A.Puchkovskoi. Kiev: Zdorov'ia, 1975. [in Russian]
7. Нарциссов Р.П. Анализ изображения клетки – следующий этап развития клинической цитохимии в педиатрии. *Педиатрия*. 1998; 4: 101–5. / Nartsissov R.P. *Analiz izobrazheniia kletki – sleduiushchii etap razvitiia klinicheskoi tsitokhimii v pediatrii*. *Pediatriia*. 1998; 4: 101–5. [in Russian]
8. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии. *Рациональная фармакотерапия*. 2007; 2: 40–7. / Sukhorukov V.S. *K razrabotke ratsional'nykh osnov energotropnoi terapii*. *Ratsional'naia farmakoterapiia*. 2007; 2: 40–7. [in Russian]
9. Шабельникова Е.И. Морфофункциональные характеристики митохондрий лимфоцитов у детей при различных формах недостаточности клеточного энергообмена. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013; с. 193. / Shabel'nikova E.I. *Morfofunktsional'nye kharakteristiki mitokbondrii limfotsitov u detei pri razlicbnykh formakh nedostatocbности kletocbnogo energoobmena*. *Autoref. dis. ... kand. med. nauk*. M., 2013; s. 193. [in Russian]
10. Rustin P, Mummich A, Agnes Roitig. Succinate dehydrogenase and human diseases: new insights into a well-known enzyme. *Eur J Human Genet* 2002; 10: 289–91.
11. Togasbi S, Takabasbi N, Iwama M et al. Antioxidative collagen-derived peptides in human placenta extract. *Placenta* 2002; 23 (6): 497–502.
12. Заключение экспертизы Столичного центра юридической диагностики и судебной экспертизы. М., 2014; №16/14. / *Zakliuchenie ekspertizy Stolichnogo tsentra iuridicheskoi diagnostiki i sudebnoi ekspertizy*. M., 2014; №16/14. [in Russian]
13. Bairoch A, Apweiler R. The swiss-prot protein sequence data bank and its supplement TREMBL. *Nucleic Acids Res* 1997; 25: 31–6.
14. Kong MH, Lee EJ, Lee SY et al. Effect of human placental extract on menopausal symptoms, fatigue, and risk factors for cardiovascular disease in middle-aged Korean women. *Menopause* 2008; 15: 296–303.
15. Shabid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro CM. STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales. *Springer* 2012; p. 369–70.
16. Kim JH et al. The effect of human placenta extract on postmenopausal symptoms, Estradiol and FSH. *Seoul*, 2008; p. 2–19.
17. Koike K, Yamamoto Y, Sugiura K, Suzuki N. Efficacy of Porcine Placental Extract on Climacteric Symptoms in peri- and post-menopausal women. *Climacteric* 2012; 15: 1–8.
18. Cho HR, Ryou JH, Lee JW, Lee MH. The effects of placental extract on fibroblast proliferation. *J Cosmet Sci* 2008; 59: 195–202.
19. De Villiers TJ, Pines A, Panay N et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316–37.
20. Togasbi S, Takabasbi N, Iwama M et al. Antioxidative collagen-derived peptides in human placenta extract. *Placenta* 2002; 23 (6): 497–502.
21. Филатов В.П. Тканевая терапия (учение о биогенных стимуляторах). Стенограмма публичных лекций, прочитанных для врачей в Центральном лектории Общества в Москве. Изд. 3-е, доп. М.: Знание, 1955. / Filatov V.P. *Tkanevaia terapiia (uchenie o biogennykh stimulatorakh)*. Stenogramma publichnykh lekttsii, prochitannykh dlia vrachei v Tsentral'nom lektorii Obshchestva v Moskve. Izd. 3-e, dop. M.: Znaniye, 1955. [in Russian]

- biogennykh stimulatorakh*). *Stenogramma publichnykh lektzii, pro-chbitannykh dlia vrachei v Tsentral'nom lektorii Obschchestva v Moskve*. Izd. 3-e, dop. M.: Znaniye, 1955. [in Russian]
22. Beyssac I, Martini MC, Cotte J. Oestrogen identification and dosage in filatov human placenta extracts by high performance liquid chromatography. *Int J Cosmet Sci* 1986; 8 (4): 175–88.
 23. Julliard JH, Shibasaki T, Ling N, Guillemin R. High-molecular-weight immunoreactive betaendorphin in extracts of human placenta is a fragment of immunoglobulin G. *Science* 1980; 208 (4440): 183–5.
 24. Sastry BV, Tayeb OS, Barnwell SL et al. Peptides from human placenta: methionine enkephalin and substance P. *Placenta (Suppl)* 1981; 3: 327–37.
 25. Sakura H, Aoki S, Ozawa T et al. The neuropeptide, bead activator, in human placenta and serum from pregnant women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 125 (5): 454–8.
 26. Torsbin IYu. *Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine*. Nova Bio-medical Books, NY, USA, 2009. In *Bioinformatics in the Post-Genomic Era series*.
 27. Robinson ES, McKhann CF. Immunological application of placental extracts. *Am J Public Health Nations Health* 1935; 25 (12): 1353–8.
 28. Caruselli M, Tigano F. Effect of Filatov's placental extracts on some immunization phenomena. *G Bacteriol Immunol* 1953; 46 (1–2): 15–23.
 29. Kludas M, Knoblauch R. Therapy of psoriasis with placental extract. *Med Klin (Munich)* 1952; 47 (44): 1459–61.
 30. Novikova ZI. Effect of placenta suspension on the immunologic indicators and dynamics of skin changes in patients with palmar and plantar pustulous psoriasis. *Vestn Dermatol Venerol* 1985; 10: 46–8.
 31. Trebula J. Therapy of multiple sclerosis with placental extracts. *Bratisl Lek Listy* 1952; 32 (5–6): 313–23.
 32. Dillon RN, Majnarich JJ. Placental extract in treatment of rheumatoid arthritis. *Northwest Med* 1951; 50 (9): 677–9.
 33. Burger G, Wenzel G. Therapy of peripheral vascular disorders with placental extract. *Med Klin (Munich)* 1953; 48 (17): 603–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коваленко Инна Ильинична – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. гинекологической эндокринологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. E-mail: innakov2010@yandex.ru

Агалаян Алина Валерьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. социально значимых инфекций ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ