

©О. С. Воловар¹, В. О. Маланчук¹, О. О. Крижанівська¹, Я. П. Нагірний²

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця¹, м. Київ

Тернопільській національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України²

e-mail: osvolovar@ukr.net

Плацентарний препарат «Лаеннек» у комплексному лікуванні пацієнтів із захворюваннями щелепно-лицевої ділянки

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції/Received:
04.11.2019 р.

Ключові слова: плацента;
лаеннек; щелепно-лицева ді-
лянка.

АНОТАЦІЯ

Резюме. У статті проведено аналіз літературних даних щодо можливості застосування препарату плаценти «Лаеннек» у комплексному лікуванні пацієнтів із захворюваннями щелепно-лицевої ділянки. Розглянуто його склад, властивості, вплив на процеси репаративної регенерації різних тканин організму. Наведено дані доказової медицини про можливість застосування плацентарних препаратів при імуноткорекції, нейропротекції, загоєнні ран, нормалізації пігментації шкіри, нефро- та гепатопротекції, при лікуванні захворювань суглобів тощо. Розглянуто дані молекулярної фармакології за механізмами впливу препаратів плаценти.

Мета дослідження – проаналізувати джерела науково-медичної інформації щодо можливості застосування препарату плаценти «Лаеннек» у комплексному лікуванні пацієнтів із захворюваннями щелепно-лицевої ділянки.

Матеріали і методи. У дослідженні застосовано бібліосемантичний та аналітичний методи.

Результати досліджень та їх обговорення. Проаналізовано та опрацьовано джерела науково-медичної інформації, що стосуються складу препарату плаценти «Лаеннек», розглянуто його властивості, можливість застосування плацентарних препаратів при імуноткорекції, нейропротекції, загоєнні ран, нормалізації пігментації шкіри, нефро- та гепатопротекції, при лікуванні захворювань суглобів тощо.

Висновки. Аналіз результатів досліджень, наведених в огляді, вказує на широкий спектр можливих клінічних застосувань препарату плаценти «Лаеннек», у тому числі в комплексному лікуванні пацієнтів із захворюваннями щелепно-лицевої ділянки.

Вступ. Репаративна регенерація м'яких тканин і кісток щелепно-лицевої ділянки є актуальною проблемою у сучасній хірургічній стоматології та щелепно-лицевій хірургії [13]. Провідна роль у процесах регенерації більшості тканин та органів щелепно-лицевої ділянки та організму в цілому належить сполучній тканині (СТ) [2, 3, 18].

Репаративна функція СТ є одним із проявів пластичної (приспосувальної) функції організму. Вона полягає в ліквідації дефектів тканин, спричинених екзогенними або ендогенними факторами – травмою, інфекцією, циркуляторними розладами тощо. СТ регене-

рується шляхом клітинної проліферації, унаслідок чого заповнюються дефекти не тільки сполучнотканинних, але й паренхіматозних органів [4].

Метою дослідження було проаналізувати джерела науково-медичної інформації щодо можливості застосування препарату плаценти «Лаеннек» у комплексному лікуванні пацієнтів із захворюваннями щелепно-лицевої ділянки.

Матеріали і методи. У дослідженні застосовано бібліосемантичний та аналітичний методи.

Результати досліджень та їх обговорення. Важливу роль у здійсненні репаративної

функції СТ: регуляції процесів росту, диференціювання клітин відіграють глікозаміноглікани (ГАГ) та їх протеоглікани. Визначено їх особливе значення для фібрилогенезу, що включає складний комплекс взаємодії колагену з ГАГ, протеогліканами та глікопротеїнами. Встановлено, що при активному фібрилогенезі (в ембріональних тканинах, при загоєнні ран тощо) відбувається попереднє накопичення ГАГ і глікопротеїнів. Аналіз даних *in vitro* дозволяє стверджувати, що залежно від локальної концентрації цих речовин на клітинній поверхні фібробластів і в різних ділянках міжклітинного простору, якісного їх складу, співвідношення сульфатованих і нессульфованих ГАГ, глікопротеїнів, а також співвідношення колагену та неколагенових речовин посилюється або гальмується агрегація молекул колагену, змінюються довжина, діаметр і орієнтація фібрил [18].

Вищеперераховані компоненти та їх антагоністи секретуються фібробластами, які, «керуючись» генетичною програмою і «використовуючи» систему зворотних зв'язків, можуть синхронізувати синтез цих речовин і міняти їх співвідношення в період росту та старіння СТ. Фібробласти є основними клітинами дерми, що визначають морфофункціональний стан шкіри при відновних процесах у ділянці ранового дефекту [1].

Відомо, що впливати на регуляцію росту СТ і підтримувати динамічну рівновагу компонентів антагоністичних ефектів можна за допомогою препаратів на основі природних сумішей, що містять аналогічні компоненти, зокрема препаратів плаценти, що містять у своєму складі індуктори процесів регенерації гомологічних органів і тканин [4].

Метод тканинної регенерації в сучасній клінічній медицині відомий з 30-х років ХХ ст., коли професор В. П. Філатов обґрунтував метод тканинної терапії та почав застосовувати екстракти плаценти при пересадці шкіри та рогівки. У 1942 р. він провів операцію – часткову наскрізну пересадку рогівки. До кінця 3 тижня почалося помутніння трансплантата. Було виконано імплантацію консервованої плаценти під кон'юнктиву очного яблука, після чого зникло помутніння трансплантата, зір підвищився з +6,0 D до 0,3.

У вітчизняну промисловість з 30-х років були впроваджені методи приготування екстракту та суспензії плаценти, розроблені В. П. Філатовим, та препарати на їх основі по-

чали широко застосовуватися в СРСР у різних галузях медицини [7]. З 40-х років препарати плаценти починають активно досліджувати в інших країнах світу: Росія, Японія, США, Франція, Німеччина, Індія, Корея, Китай [22].

Застосування препаратів плаценти з метою імуномодуляції відоме з 1935 р., у 1950-ті роки описані ефекти препаратів, виготовлені за методикою В. П. Філатова, при використанні їх для імунізації, терапії псоріазу, розсіяного склерозу, ревматоїдного артрити, периферичних судинних розладів. Усі ці захворювання так чи інакше пов'язані зі значним протизапальним ефектом, що виникає при порушенні балансу ендогенних імуномодуляторів [7].

Вплив препаратів плаценти на регенерацію печінки досліджували на щурах, яким було проведено гепатектомії і тваринах із хімічним ушкодженням тетрахлористим вуглецем печінки. При застосуванні цього препарату збільшилася швидкість регенерації печінки після гепатектомії, відзначали мінімізацію патологічних змін печінки (некроз гепатоцитів, жирова інфільтрація печінки) [21].

Внутрішньовенне введення препаратів плаценти щурам, які мали патологічні зміни печінки в результаті впливу нафтизолтіосульфатціанату показало, що інтенсивність синтезу ДНК у гепатоцитах, мітотичний індекс гепатоцитів, регенерація печінки була збільшена в 16,5 рази порівняно з групою контролю. Гепатопротекторний ефект був більшою мірою виражений при початково підвищеному рівні трансаміназ (АСТ, АЛТ), який після завершення лікування нормалізувався, стабілізувався рівень холестерину та ліпідів сироватки крові [14, 20].

В експериментальному дослідженні на моделях токсичного ураження печінки алкоголем і парацетамолом при застосуванні препаратів плаценти виявлено поліпшення функціонального і структурного станів печінки: нормалізацію рівня АЛТ і загального білірубіну, зменшення некрозу гепатоцитів, нормалізацію рівня креатиніну і зниження жирової інфільтрації. Прийом препарату виявив нефропротекторну і кардіопротекторну дії [8].

У роботах 1960-х років було досліджено ефективність препаратів плаценти при лікуванні деяких форм загрози переривання вагітності, при лікуванні клімактеричних симптомів [11].

Результати експериментальних досліджень 60–70-х років показали ефективність

використання препаратів плаценти при лікуванні запальних процесів у суглобах. На моделях остеоартриту та остеоартрозу в кроликів, викликаного моноіодацетатом, гідролізат плаценти інгібував деградацію протеоглікану в суглобовому хрящі, знижував активність металопротеїнази-2 та -9, надлишкова активність яких зумовлювала пришвидшену деградацію колагенових волокон СТ. Це загалом проявилось позитивним терапевтичним впливом на кісткову та хрящову тканину суглоба, відзначалося зниження запалення і підвищення больового порогу, сприяло зменшенню деформації колінних суглобів [19].

Подальші дослідження показали, що препарати плаценти сприяють загоєнню ран і усуненню дефектів шкіри, особливо в післяопераційний період, а також у терапії опіків, акушерстві та гінекології, пластичній хірургії, ревматології тощо. Завдяки своєму складу препарати плаценти мають виражену імунорегулюючу, гепатопротекторну та нейротрофічну дію, нормалізують пігментацію шкіри, попереджають її старіння [8, 12].

Препарати плаценти мають виражену нейротрофічну та нейтропротекторну дію. Зокрема, в експерименті було показано, що при застосуванні гідролізату плаценти відбувається збільшення рівня аксональнозв'язаного білка GAP43 в ушкодженому сідничного нерві, підвищення рівня білка циклу клітинного ділення 2 (cdc2-білка), збільшення розгалуження нейритів та їх довжини [7].

Дослідження, проведені в НДІ нормальної фізіології імені П. К. Анохіна РАМН, показали, що застосування препаратів плаценти в пацієнтів у стані хронічного стресу призводило до змін вегетативної регуляції вісцеральних функцій. У пацієнтів із нормотонічним типом регуляції акупунктурні введення препарату призвели до активації парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи, що вказує на можливість використання препаратів плаценти для релаксації, оптимізації вегетативного гомеостазу та зменшення прояву симптомокомплексу хронічної втоми [5, 10].

Різномісні клінічні ефекти гідролізатів плаценти є наслідком їх складного молекулярного складу та вмісту значної кількості так званих «біогенних стимуляторів» (пептиди, гормони тощо). У складі плаценти людини виявлено більше 4000 різних білків, включаючи різні фактори росту, гормони, цитохроми, фактори фібринолізу, ферменти енергетично-

го метаболізму, естрадіол, простагландини, енкефаліни та інші нейропептиди, ряд мікроелементів (перш за все значна кількість органічного цинку) [6].

Лікарський препарат «Лаеннек» (Japan Bio Products Co., LTD, Японія), який отримують з гідролізату плаценти шляхом ферментації, ультрафільтрації та інших високотехнологічних процесів, добре зарекомендував себе в гепатології, лікуванні захворювань суглобів, atopічного дерматиту, естетичній медицині тощо. Різномісний регенераторний здатності препарату зумовлені його складом і високою концентрацією гідролізату плаценти – 112 мг/2 мл, на відміну від більшості існуючих плацентарних розчинів. У складі препарату знайдено пептидні фрагменти інсуліноподібного фактора росту (пептид SRLL), імуноглобуліну G (пептид SSFGI), інтерлейкіну-1α (пептид MLSLRQSI), нейромедіну N (пептид KIPYI). Також ці пептиди мають імуномодулюючу, гепатопротекторну, нейтропротекторну дію препарату [17].

Загалом формула препарату «Лаеннек» містить 36 цитокінів (незамінних факторів росту), серед яких найголовніші: фактор росту гепатоцитів (HGF) (мітоген для гепатоцитів), фактор росту нервів (NGF) (трофічний фактор для виживання та диференціювання нейроцитів), фактор росту епідерміса (EGF) (мітоген для епідермальних клітин шкіри), фактор росту фібробластів (FGF) (мітоген для фібробластів, ангіоендотеліальних клітин), фактор росту колоній (SCF) (мітоген для гранулоцитів, макрофагів), інсуліноподібний фактор росту (IGF) (мітоген для хондроцитів, клітин гладких м'язів), трансформуючий фактор росту (TGF) (мітоген для астроцитів), інтерлейкіни-1, 6, -8, -10, -12, еритропоетин, інтерферон. Цитокіни активізують поділ і розвиток здорових клітин, каталізують синтез, активність фібробластів, еластину і колагену, що відповідають за пластичність шкірного покриву і здоров'я дерми, мають виражену імуномодулюючу, протизапальну дію на клітини шкіри та організм в цілому [8, 16].

Інші біологічно активні речовини у формулі препарату, а саме комплекс з 18-ти низькомолекулярних амінокислот і пептидів, мукополісахаридів, ГАГ (глюкуронова та гіалуронова кислоти), ензимів і нуклеотидів, більше 40 макро- та мікроелементів (мідь, селен, натрій, цинк, хром, калій, кальцій, фосфор, залізо, магній, бор та інші), вітаміни E, C,

D, PP, B₁, B₂, B₃, B₆ – нормалізують метаболічні процеси на клітинному рівні, стимулюють біоревіталізацію та захищають від впливу вільних радикалів. Наявність у препараті пептидних факторів відіграє виключно важливу роль у процесах регенерації та загоєнні ран, а також у профілактиці – для забезпечення нормального функціонування клітин шкіри шляхом балансування гуморальної регуляторної функції [6].

Використання препаратів плаценти для пришвидшення процесів загоєння ран засноване на їх протизапальній, трофічній, антитромботичній дії, а також важливих для загоєння рани антиагрегантних властивостях. Фактори росту, що входять до складу плаценти, значно пришвидшують процеси репарації ушкоджених тканин (сприяють швидшому загоєнню ран, формуванню менш помітного рубця). Кожен фактор росту є лігандом, який зв'язується зі специфічним поверхневим рецептором клітини та ініціює процес передачі сигналу, що стимулює проліферацію. Обмін сигналами між клітинами і матриксом сприяє відновленню швидкості самих різних процесів, у тому числі фізіологічної регенерації інволютивно змінених тканин [6, 15].

Вплив препарату «Лаеннек» на імунну систему зумовлений антиоксидантними та імуномодуючими властивостями пептидів, які викликають підвищення рівня інтерлейкіну-8, зменшення числа CD4+ Т-клітин у периферійній крові та підвищення вмісту лімфоцитів Th2. В експерименті внутрішньовенне введення препарату достовірно знижувало

рівень фактора некрозу пухлини-α і ферменту синтезу простагландинів ЦОГ-2 при надмірно підвищеної активності цих білків. На моделях артриту при використанні препаратів плаценти відзначали зниження запалення і підвищення больового порогу [9, 19].

Зважаючи на виражений регенераторний терапевтичний ефект препарату «Лаеннек», доцільним є його використання при лікуванні запальних і дегенеративно-дистрофічних процесів щелепно-лицевої ділянки, в тому числі й для покращення регенераторних процесів у післяопераційному періоді лікування переломів, дефектів, деформацій кісток і м'яких тканин, для лікування запальних, дегенеративно-дистрофічних процесів у скронево-нижньощелепному суглобі, в комплексному лікуванні запальних процесів щелепно-лицевої ділянки. Цей препарат застосовують для лікування рубцевих змін шкіри обличчя, поліпшення якості шкіри – підвищення її зволоження, еластичності, тургору, зменшення виразності зморшок, пігментації, поліпшення кольору, нормалізації рН, отримання ліфт-ефекту. Терапевтична доза введення препарату становить 4 мл внутрішньом'язово, 2–3 рази на тиждень, загальна кількість – 40 мл, внутрішньовенно краплинно – 6–10 мл (3–5 ампул).

Висновки. Аналіз результатів досліджень, наведених в огляді, вказує на широкий спектр можливих клінічних застосувань препарату плаценти «Лаеннек», в тому числі у комплексному лікуванні пацієнтів із захворюваннями щелепно-лицевої ділянки.

©О. С. Воловар¹, В. А. Маланчук¹, О. А. Крыжановская¹, Я. П. Нагирный²

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца¹, г. Киев
Тернопольський національний медичинський університет
імени І. Я. Горбачевського МОЗ України²

Плацентарный препарат «Лаеннек» в комплексном лечении пациентов с заболеваниями челюстно-лицевой области

Резюме. В статье проведен анализ литературных данных о возможности применения препарата плаценты «Лаеннек» в комплексном лечении пациентов с заболеваниями челюстно-лицевой области. Рассмотрены его состав, свойства, влияние на процессы репаративной регенерации различных тканей организма. Приведены данные доказательной медицины о возможности применения плацентарных препаратов для иммунокоррекции, нейропротекции, заживления ран, нормализации пигментации кожи, нефро- и гепатопротекции, при лечении заболеваний суставов и тому подобное. Рассмотрены данные молекулярной фармакологии по механизмам воздействия препаратов плаценты.

Цель исследования – проанализировать источники научно-медицинской информации относительно возможности применения препарата плаценты «Лаеннек» в комплексном лечении пациентов с заболеваниями челюстно-лицевой области.

Материалы и методы. В исследовании применены библиосематический и аналитический методы. **Результаты исследований и их обсуждение.** Проанализированы и обработаны источники научно-медицинской информации, касающиеся состава препарата плаценты «Лаеннек», рассмотрены его свойства, возможности применения плацентарных препаратов для иммунокоррекции, нейропротекции, заживления ран, нормализации пигментации кожи, нефро- и гепатопротекции, при лечении заболеваний суставов и тому подобное.

Выводы. Анализ результатов исследований, приведенных в обзоре, указывает на широкий спектр возможных клинических применений препарата плаценты «Лаеннек», в том числе в комплексном лечении пациентов с заболеваниями челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: плацента; лаеннек; челюстно-лицевая область.

©O. S. Volovar¹, V. O. Malanchuk¹, O. O. Kryzhanivska¹, Ya. P. Nahirnyi²

O. Bohomolets National Medical University¹

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University²

Placental remedy Laennec in complex treatment of patients with diseases of the maxillofacial area

Summary. The literature data of possibility of application of the Laennec placenta in the complex treatment of patients with diseases of the maxillofacial area were analyzed in the article. Its composition, properties, influence on the processes of reparative regeneration of various tissues of the body were considered. Possibility of application of the placental remedies for immunocorrection, neuroprotection, wound healing, normalization of skin pigmentation, nephro- and hepatoprotection, in the treatment of joint diseases, etc. are presented in data of the evidence based medicine. The data of molecular pharmacology on the mechanisms of action of placental drugs are considered.

The aim of the study – to analyze the sources of scientific and medical information regarding the possibility of using the placental extract Laennec in the complex treatment of patients with diseases of the maxillofacial area.

Materials and Methods. The study used bibliosematic and analytical methods.

Results and Discussion. The sources of scientific and medical information concerning of composition of the Laennec placenta, its properties, the possibilities of application of the placental remedies for immunocorrection, neuroprotection, wound healing, normalization of skin pigmentation, nephro- and hepatoprotection, and treatment of suture were reviewed and processed.

Conclusions. The analysis of the results of studies were presented in the review and indicates a wide range of possible clinical applications of Laennec placenta, including in the complex treatment of patients with diseases of the maxillofacial area.

Key words: placenta; Laennec; maxillofacial area.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеева Н. Т. Роль клеток фибробластического дифферона в процессе заживления ран / Н. Т. Алексеева, А. А. Глухов, А. П. Остроушко // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – № 3 (5). – С. 601–608.
2. Богомолец А. А. Введение в учение о конституциях и диатезах : изд. 2-е, испр. и доп. / А. А. Богомолец. – М. : Изд-во Наркомздрава РСФСР, 1928. – 228 с.
3. Воловар О. С. Діагностика та лікування захворювань скронево-нижньощелепного суглоба на фоні соматичних захворювань: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: 14.01.22 / Воловар Оксана Степанівна ; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. – К., 2013. – 40 с.
4. Гладских Л. В. Влияние экзогенных биоконпонентов (органопрепаратов) на репаративные процессы в соединительной ткани / Л. В. Гладских // Эстетическая медицина. – 2012. – № 2 (9). – С. 3–11.
5. Глазачев О. С. Медикаментозная терапия пациентов с синдромом хронической усталости / О. С. Глазачев, Е. Н. Дудник, Е. Э. Загайная // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – № 1. – С. 20–24.
6. Громова О. А. Препарат «Лаеннек»: элементный состав и фармакологическое действие / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. Ю. Волков [и др.] // Пластическая хирургия и косметология. – 2010. – № 4. – С. 327–333.
7. Мировой опыт применения препаратов из

плаценты человека: результаты клинических и экспериментальных исследований. Обзор / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Е. А. Диброва [и др.] // Пластическая хирургия и косметология. – 2011. – № 3. – С. 385–576.

8. Препараты плаценты человека: фундаментальные и клинические исследования / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. В. Гилельс [и др.] // Врач. – 2014. – № 4. – С. 67–72.

9. Гидролизаты плаценты человека в реконструктивной терапии соединительной ткани хряща и суставов / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Е. А. Диброва [и др.] // Терапия. – 2016. – № 6 (10). – С. 86–95.

10. Индивидуальные изменения деятельности сердца при односторонних физических воздействиях у лиц с различным тономусом вегетативной нервной системы / Е. Н. Дудник, А. В. Калита, Е. А. Диброва [и др.] // Вестник РАМН. – 2007. – № 3. – С. 39–43.

11. Эффективность гидролизата человеческой плаценты в лечении менопаузальных симптомов у женщин в менопаузальном переходе / И. В. Кузнецова, А. В. Гилельс, Ю. Б. Успенская, Н. С. Сулейманова // Гинекология. – 2018. – № 6 (15). – С. 76–79.

12. Рекомендации по применению гидролизата человеческой плаценты при заболеваниях печени / Л. Б. Лазебник, В. А. Максимов, О. Н. Минушкин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 36(12). – С. 75–77.

13. Маланчук В. О. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія. – в 2 т. / [І. П. Логвиненко [та ін.] ; за ред. В. О. Маланчука]. – К. : ЛОГОС, 2011. – Т. 2. – 634 с.

14. Лаеннек: опыт внутривенного капельного введения при лечении некоторых диффузных заболеваний печени / О. Н. Минушкин, А. В. Калинин,

Л. В. Масловский [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 2. – С. 27–30.

15. Николаев А. Я. Биологическая химия. – 3-е изд., перераб. и доп. / А. Я. Николаев. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – 566 с.

16. Пептидный состав препарата плаценты человека «Лаеннек» и молекулярные механизмы его воздействия на организм человека / И. Торшин, А. Волков, А. Гилельс [и др.] // Эстетическая медицина. – 2013. – № 1 (12). – С. 33–45.

17. Анализ лёгкой пептидной фракции Лаеннека методами современной протеомики / И. Ю. Торшин, В. Г. Згода, О. А. Громова [и др.] // Фармакодинамика и фармакодинамика. – 2016. – № 4. – С. 42–53.

18. Шехтер А. Б. Соединительная ткань / А. Б. Шехтер, В. В. Серов. – М. : Медицина, 1981. – 312 с.

19. Kim J. K. Protective effects of human placenta extract on cartilage degradation in experimental osteoarthritis / J. K. Kim, T. H. Kim, S. W. Park et al. // Biol. Pharm. Bull. – 2010. – No. 33 (6). – P. 1004–1010.

20. Liu K. X. Human placental extract stimulates liver regeneration in rats / K. X. Liu, Y. Kato, T. Kaku, Y. Sugiyama // Biol. Pharm. Bull. – 1998. – 21 (1). – P. 44–49.

21. Nakayama S. A comparative study of human placenta hydrolysate (Laennec) by intravenous or subcutaneous injection on liver regeneration after partial hepatectomy in normal and CCL4-induced cirrhosis rats / S. Nakayama, K. Kodama, K. Oguchi // Nippon Yakurigaku Zasshi. – 1989. – No. 94 (5). – P. 289–297.

22. The neuropeptide, head activator, in human placenta and serum from pregnant women / H. Sakura, S. Aoki, T. Ozawa [et al.] // Acta Endocrinol (Copenh). – 1991. – No. 125 (5). – P. 454–458.

REFERENCES

1. Alekseeva, N.T., Glukhov, A.A., & Ostroushko, A.P. (2012). Rol kletok fibroblasticheskogo differona v protsesse zazhivleniya ran [The role of fibroblastic cells differona in the process of wound healing]. *Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii – Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*, 3 (5), 601-608 [in Russian].

2. Bogomolets, A.A. (1928). *Vvedeniye v ucheniye o konstitutsiyakh i diatezakh: izd. 2-ye, ispr. i dop. [Introduction to the doctrine of constitutions and diathesis: ed. 2nd, rev. and add.]*. Moscow: Izd-vo Narkomzdrava RSFSR [in Russian].

3. Volovar, O.S. (2013). Diahnostyka ta likuvannia zakhvoriuvan skronevo-nyzhnoshchelepnogo suhloba na foni somatychnykh zakhvoriuvan [Diagnosis and treatment of diseases of the temporomandibular joint on the background of somatic diseases]. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Kyiv: National Medical University named after O.O. Bohomolets [in Ukrainian].

4. Gladskikh, L.V. (2012). Vliyaniye ekzogennykh biokomponentov (organopreparatov) na reparativnyye protsessy v soyedinitelnoy tkani [Influence of exogenous biocomponents (organopharmaceuticals) on reparative processes in connective tissue]. *Esteticheskaya meditsina – Aesthetic Medicine*, 2 (9), 3-11 [in Russian].

5. Glazachev, O.S., Dudnik, Ye.N., & Zagaynaya, Ye.E. (2017). Medikamentoznaya terapiya patsiyentov s sindromom khronicheskoy ustalosti [Drug therapy for patients with chronic fatigue syndrome]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii – Journal of Neurology and Psychiatry*, 1, 20-24 [in Russian].

6. Gromova, O.A., Torshin, I.Yu., Volkov, A.Yu., Smarygin, S.N., & Nazarenko, O.A. (2010). Preparat "Layennek": elementnyy sostav i farmakologicheskoye deystviye [The drug "Laennec": elemental composition and pharmacological action]. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya – Plastic Surgery and Cosmetology*, 4, 327-333 [in Russian].

7. Gromova, O.A., Torshin, I.Yu., Dibrova, Ye.A., Karimova, I.M., Gilels, A.V., & Kustova, Ye.V. (2011). Mirovoy opyt primeneniya preparatov iz platsenty cheloveka: rezultaty klinicheskikh i eksperimentalnykh issledovaniy. Obzor [World experience in the use of drugs from the human placenta: the results of clinical and experimental studies. Overview]. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya – Plastic Surgery and Cosmetology*, 3, 385-576 [in Russian].

8. Gromova, O., Torshin, I., Gilels, A., Dibrova, Ye., Grishina, T., Volkov, A., Limanova, O., Tomilova, I., & Demidov, V. (2014). Preparaty platsenty cheloveka:

- fundamentalnyye i klinicheskiye issledovaniya [Human placenta preparations: basic and clinical studies]. *Vrach – Doctor*, 4, 67-72 [in Russian].
9. Gromova, O.A., Torshin, I.Yu., Dibrova, Ye.A., Gilels, A.V., & Demidov V.I. (2016). Gidrolizaty platsenty cheloveka v rekonstruktivnoy terapii soyedinitelnoy tkani khryashcha i sustavov [Hydrolysates of human placenta in reconstructive therapy of connective tissue of cartilage and joints]. *Terapiya – Therapy*, 6 (10), 86-95 [in Russian].
10. Dudnik, Ye.N., Kalita, A.V., Dibrova, Ye.A., Fedorov, S.M., Karimova, I.M., Glazachev, O.S., & Sudakov, K.V. (2007). Individualnyye izmeneniya deyatelnosti serdtsa pri odnotipnykh fizicheskikh vozdeystviyakh u lits s razlichnym tonusom vegetativnoy nervnoy sistemy [Individual changes in the activity of the heart with the same physical effects in individuals with different tone of the autonomic nervous system]. *Vestnik RAMN – Bulletin of the RAMS*, 3, 39-43 [in Russian].
11. Kuznetsova, I.V., Gilels, A.V., Uspenskaya, Yu.B., & Suleymanova, N.S. (2018). Effektivnost gidrolizata chelovecheskoy platsenty vlechenii meno pazualnykh simptomov u zhenshchin v menopauzalnom perekhode [The effectiveness of the hydrolyzate of the human placenta in treating menopausal symptoms in women in the menopausal transition]. *Ginekologiya – Gynecology*, 6 (15), 76-79 [in Russian].
12. Lazebnik, L.B., Maksimov, V.A., Minushkin, O.N., Paltsev, A.I., Sayfutdinov, R.G., Chernyshev, A.L., & Radchenko, V.G. (2016). Rekomendatsii po primeneniyu gidrolizata chelovecheskoy platsenty pri zabollevaniyakh pecheni [Recommendations for the use of a human placenta hydrolyzate for liver diseases]. *Ekspertimnaya i klinicheskaya gastroenterologiya – Experimental and Clinical Gastroenterology*, 36 (12), 75-77 [in Russian].
13. Malanchuk, V.O. (Ed.). (2011). *Khirurgichna stomatolohiia ta shchelepno-lytseva khirurgiia [Surgical dentistry and maxillofacial surgery]*. Kyiv: Lohos [in Russian].
14. Minushkin, O.N., Maslovskiy, L.V., Yelizavetina, G.A., Kalinin, A.V., Dubovaya, T.K., & Dibrova, Ye.A. (2005). Layennek: opyt vnutrivennogo kapelnogo vvedeniya pri lechenii nekotorykh diffuznykh zabollevaniy pecheni [Laennec: the experience of intravenous drip in the treatment of certain diffuse liver diseases]. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii – Clinical Prospects of Gastroenterology, Hepatology*, 2, 27-30 [in Russian].
15. Nikolayev, A.Ya. (2004). *Biologicheskaya khimiya [Biological chemistry]*. The 3rd ed., revised. and add. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agestvo [in Russian].
16. Torshin, I., Volkov, A., Gilels, A., Kerimkulova, N., Limanova, O., Fedotova, L., ..., & Gromova, O. (2013). Peptidnyy sostav preparata platsenty cheloveka "Layennek" i molekulyarnyye mekhanizmy yego vozdeystviya na organizm cheloveka [The peptide composition of the human placenta preparation "Laennec" and the molecular mechanisms of its effect on the human body]. *Esteticheskaya meditsina – Aesthetic Medicine*, 1 (12), 33-45 [in Russian].
17. Torshin, I.Yu., Zgoda, V.G., Gromova, O.A., Baranov, I.I., Demidov, V.I., Nazarenko, O.A., & Sotnikova, N.Yu. (2016). Analiz logkoy peptidnoy fraktsii Layenneka metodami sovremennoy proteomiki [Analysis of the light peptide fraction of Laennec by modern proteomics]. *Farmakokinetika i farmokodinamika – Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 4, 42-53 [in Russian].
18. Shekhter, A.B., & Serov, V.V. (1981). *Soyedinitelnaya tkan [Connective tissue]*. Moscow: Meditsina [in Russian].
19. Kim, J.K., Kim, T.H., Park, S.W., Kim, H.Y., Kim, Sh., Lee, Sy, & Lee, SM. (2010). Protective effects of human placenta extract on cartilage degradation in experimental osteoarthritis. *Biol. Pharm Bull.*, 33 (6), 1004-1010.
20. Liu, K.X., Kato, Y., Kaku, T., & Sugiyama, Y. (1998). Human placental extract stimulates liver regeneration in rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 21 (1), 44-49.
21. Nakayama, S., Kodama, K., & Oguchi, K. (1989). A comparative study of human placenta hydrolysate (Laennec) by intravenous or subcutaneous injection on liver regeneration after partial hepatectomy in normal and CCL₄-induced cirrhosis rats. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 94 (5), 289-297.
22. Sakura, H., Aoki, S., Ozawa, T., Hashimoto, T., & Sakura, N. (1991). The neuropeptide, head activator, in human placenta and serum from pregnant women. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 125 (5), 454-458.