

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Коллектив авторов, 2020

И.А. АПОЛИХИНА^{1,2}, А.С. САИДОВА¹, И.И. БАРАНОВ¹

ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ: ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

²Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Комплексная терапия функциональных нарушений женского здоровья, направленная как на коррекцию патологических состояний, так и на повышение качества жизни, является важнейшей задачей современной гинекологии. Гормональная терапия, эффективная при многих подобных нарушениях, зачастую оказывается неэффективной и/или неприемлемой по ряду причин, и возникает необходимость в поиске альтернативных методов и подходов. Одним из таких подходов является применение органопрепаратов в виде экстракта человеческой плаценты. В России при гинекологических показаниях зарегистрирован один плацентарный препарат – «Мэлсмон» производства «Мелсмон Фармасьютикал Ко.Лтд», Япония. Цель данной работы – обобщить опыт клинических исследований и применения в медицинской практике плацентарных препаратов, а также очертить перспективы их дальнейших исследований и применения. Препарат «Мэлсмон», подтвердивший свою эффективность и безопасность при климактерическом синдроме, исследуется и применяется в комплексной коррекции таких заболеваний, как генитоуринарный менопаузальный синдром, преждевременная недостаточность яичников, в поддерживающей терапии у онкогинекологических пациенток, для повышения имплантационной восприимчивости эндометрия при бесплодии.

Ключевые слова: климактерический синдром, клинические исследования, плацентарная терапия.

Вклад авторов. Аполихина И.А., Саидова А.С., Баранов И.И.: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, подбор литературы по заявленной теме, написание текста, редактирование.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Аполихина И.А., Саидова А.С., Баранов И.И. Применение плацентарной терапии в коррекции функциональных нарушений женского здоровья: исследования и клиническая практика. Акушерство и гинекология. 2020; 3: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3>

I.A. APOLIKHINA^{1,2}, A.S. SAIDOVA¹, I.I. BARANOV¹

USE OF PLACENTAL THERAPY IN THE CORRECTION OF FUNCTIONAL IMPAIRMENTS IN WOMEN: INVESTIGATIONS AND CLINICAL PRACTICE

¹Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Combination therapy for female functional disorders, which is aimed at both correcting pathological conditions and improving the quality of life, is the most important task of modern gynecology. Hormone therapy that is effective in many of these disorders is often ineffective and/or unacceptable for several reasons, and there is a need to search for alternative methods and approaches. One of these approaches is the use of organ preparations as a human placental extract. One placental drug Melsmon manufactured by Melsmon Pharmaceutical Co., Ltd., Japan, has been registered in Russia for gynecological indications. The goal of this paper is to generalize the experience in conducting clinical trials and using placental drugs in medical practice and to outline the prospects for their further trials and application. Melsmon that has proven to be effective and safe for menopausal syndrome, is being tested and used in the combination correction of diseases, such as genitourinary syndrome of menopause, premature ovarian failure, and in the maintenance therapy of gynecological cancer patients to increase the implantation susceptibility of the endometrium in infertility.

Keywords: *menopausal syndrome, clinical trials, placental therapy.*

Authors contributions. Apolikhina I.A., Saidova A.S., Baranov I.I.: concept and design of the investigation; material collection and processing; selection of literature on the declared topic; writing the text; editing.

Conflict of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The investigation has not been supported.

For citation: Apolikhina I.A., Saidova A.S., Baranov I.I. Use of placental therapy in the correction of functional impairments in women: investigations and clinical practice. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2020; 3: (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3>

Современная медицина рассматривает женское здоровье как комплексное благополучие женщины, включающее многочисленные физические, психические и социальные аспекты, в противоположность господствовавшему ранее представлению о здоровье как об отсутствии патологий и заболеваний. В зависимости от этапа жизненного цикла организма женщины сталкиваются с различными проблемами, которые, не представляя непосредственной угрозы жизни, тем не менее могут оказать существенное негативное влияние на качество жизни. Одной из таких проблем является климактерический синдром – расстройство, которому в период от пре- до постменопаузы подвержены 40–60% женщин, причем у половины из них отмечается его тяжелое течение [1].

Во время менопаузы дефицит эстрогенов приводит к различным физическим и психологическим симптомам и заболеваниям. На ранней стадии менопаузы развиваются вазомоторные симптомы, такие как приливы, ночная потливость, а также психологические симптомы – перепады настроения, депрессивные состояния и др. При дальнейшем прогрессировании климактерического синдрома увеличивается частота остеопороза, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, урогенитальных расстройств [2].

Традиционно для лечения климактерических расстройств применяется гормональная терапия. Безусловно, во многих случаях она оказывается эффективной, однако зачастую переносимость гормональных препаратов оставляет желать лучшего; кроме того, учитывая риски, связанные с применением, многие женщины отказываются от приема соответствующих препаратов, опасаясь развития онкологических заболеваний, набора веса и других побочных явлений. В связи с этим специалистами постоянно ведется поиск альтернатив, не уступающих по эффективности гормонотерапии, но обладающих менее выраженными побочными эффектами. В качестве одной из таких альтернатив в современной медицине получила распространение плацентарная терапия – применение органопрепаратов в виде экстракта человеческой плаценты.

Возможности использования экстракта плаценты в терапии заболеваний различных органов активно изучаются в разных странах мира с середины XX в. История применения плаценты в медицинских целях в форме экстрактов и клеточных/тканевых трансплантатов насчитывает многие десятилетия, однако только к концу XX–началу XIX в. развитие клеточных технологий позволило систематизиро-

вать накопленные эмпирические данные и включить плацентарную терапию в поле доказательной медицины [3]. Регенеративные свойства, антиоксидантная активность и противовоспалительный эффект плацентарных препаратов были продемонстрированы в ходе их применения в лечении ревматоидных артритов, дисфункции печени, витилиго и других заболеваний [4, 5], а также для терапии расстройств репродуктивной системы, включая бесплодие и климактерический синдром [6]. Способность плацентарных препаратов повышать активность клеточного и тканевого дыхания, стимулировать регенерацию тканей, активизировать процессы саморегуляции организма, способствуя снижению числа и выраженности климактерических симптомов, была подтверждена рядом клинических исследований [7, 8].

Медицинское применение методик, представляющих собой альтернативу традиционной терапии выбора, требует серьезной доказательной базы, подтверждающей их эффективность и безопасность, что в полной мере касается и использования плацентарных препаратов. В России для терапии климактерических расстройств зарегистрирован один плацентарный препарат – «Мэлсмон» производства «Мелсмон Фармасьютикал Ко.Лтд.», Япония (регистрационное удостоверение ЛП-000550), прошедший значительное число клинических исследований и применяемый в гинекологической практике с середины XX в.

Препарат «Мэлсмон» представляет собой гидролизат человеческой плаценты, получаемый из терминальных ворсин хориона, в состав которого входят:

- 16 аминокислот, в том числе незаменимых, проявляющих 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, арахиновая 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 [9–12].

Препарат выпускается в форме раствора для инъекций и вводится подкожно. Механизм действия препарата полностью не изучен, однако его безопасность и эффективность доказательно подтверждаются, и его исследования при различных показаниях продолжаются и в настоящее время.

Доклинические испытания и ранние клинические исследования

Препарат «Мэлмон» был разработан в Японии в середине XX в. и одобрен для применения Министерством здравоохранения Японии в 1959 г. Первые клинические испытания проводились в Японии в 1950–1980-х гг. В начале XXI в. в связи с развитием клеточных технологий и повсеместным распространением принципов доказательной медицины проводились исследования препарата «Мэлмон» при различных нозологиях, а также осуществлялся ряд новых доклинических испытаний для уточнения свойств и механизма действия препарата.

В 1981 г. были опубликованы результаты плацебо-контролируемого исследования препарата «Мэлмон» при недостаточной секреции грудного молока [13]. В исследование вошли 135 женщин после благополучных родов, возраст 97,7% участниц составил 20–34 года, из них возраст 56,3% пациенток – 25–29 лет (остальные 2,3% участниц – младше 19 и старше 35 лет). Случаи первых родов в возрасте старше 30 лет составили 23,7%. Препарат «Мэлмон» вводили по одной ампуле в день с 1-го по 5-й дни после родов. Общая оценка «очень эффективно» и «эффективно» препарата «Мэлмон» и плацебо составила 68,6 и 22,0% соответственно. В группе женщин в возрасте 30 лет и старше, которые предположительно будут страдать от недостаточной секреции молока, общее значение «очень эффективно» и «эффективно» в группах с применением препарата «Мэлмон» и плацебо составляет 64,7 и 20,0%, также отмечены существенные различия. Никаких связанных с препаратом побочных явлений не отмечалось. Таким образом, препарат «Мэлмон» был признан эффективным и безопасным для увеличения секреции молока, в том числе при первых родах в позднем возрасте.

Первое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование препарата «Мэлмон» в терапии климактерических расстройств было проведено в Японии в 1980 г. у 64 пациенток с климактерическими расстройствами (34 пациентки в группе с применением препарата «Мэлмон» (далее – группа Мэлмона), 30 пациенток в группе плацебо) [14]. Оценивали влияние препарата на снижение физических и психологических симптомов климактерического расстройства. Суммарная оценка «очень

эффективно» и «эффективно» общего улучшения симптомов в группе Мэлмона составляет 77,4%, в группе плацебо – 25,0%, отмечено статистически значимое различие по сравнению с группой плацебо ($p < 0,005$). В отношении доли улучшения психологических симптомов суммарная оценка «очень эффективно» и «эффективно» в группе Мэлмона составляет 67,8%, а в группе плацебо – 25,0% ($p < 0,005$). Побочных эффектов от применения препарата не наблюдалось; таким образом, в данном исследовании препарат был оценен как высокоэффективный при умеренно выраженных симптомах климактерического расстройства, имеющий отличную переносимость и профиль безопасности.

В 2008 г. в Южной Корее было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности влияния препарата «Мэлмон» на уменьшение симптомов постменопаузы, на концентрацию эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови [15]. В исследовании приняли участие 169 пациенток, у которых наблюдали симптомы постменопаузы. Все участницы исследования были разделены на основную группу, в которой пациенткам вводили подкожно экстракт человеческой плаценты, и контрольную группу, в которой вводили физиологический раствор. Участницам исследования препараты вводили 2 раза в неделю в течение 3 недель, всего 6 доз. Сравнивали выраженность симптомов постменопаузы по индексу Куппермана, интенсивность и частоту приливов, определяемые по результатам опроса пациенток, а также концентрацию эстрадиола и ФСГ в крови до и после исследования. После применения экстракта человеческой плаценты индекс Куппермана в основной группе составил $16,9 \pm 9,3$, а в контрольной группе – $23,8 \pm 8,3$ ($p < 0,001$). В основной группе индекс снизился на $14,0 \pm 9,4$, в то время как в контрольной группе – на $7,6 \pm 5,7$ ($p < 0,001$). Скорость снижения индекса Куппермана в основной группе была равна $45,0 \pm 25,9$, а в контрольной – $24,8 \pm 18,4$ ($p < 0,001$). Не было обнаружено значимых различий в уровнях эстрадиола в крови между двумя группами. Что касается выраженности и частоты приливов, в основной группе наблюдалось значительное снижение и облегчение данных симптомов. Количество нежелательных явлений в двух группах было сопоставимым, при этом не была выявлена связь нежелательных явлений с исследуемым препаратом. Таким образом, при подкожном введении экстракта человеческой плаценты у женщин с климактерическим синдромом наблюдалось уменьшение соответствующих симптомов без изменения концентрации эстрадиола и ФСГ в крови, что говорит об эффективности препарата при данном расстройстве и подтверждает его безопасность.

В 2010 г. был представлен отчет об исследовании биологических эффектов препарата «Мэлмон» на лабораторных животных, подверженных воздействию бензопирена [16]. Выбор ксенобиотика был обусловлен тем, что бензопирен является хорошо известным канцерогеном, классифицированным Международным агентством по исследова-

нию рака (IARC) как полициклический ароматический углеводород (ПАУ). Он присутствует в пище, на производстве и в окружающей среде, и активные промежуточные продукты его метаболизма оказывают мутагенный и канцерогенный эффекты в биологических системах. В исследовании были использованы мужские особи крыс породы Спраг-Дуули ($n=80$). Оценивали влияние препарата «Мэлсмон» на организм животных с моделью окислительного стресса, вызванного введением бензопирена. Методом кометного анализа определяли разрывы одноцепочечных ДНК и через восстановление поврежденных ДНК доказывали антиоксидантные эффекты. Кроме этого, оценивали перекисное окисление липидов (ПОЛ) и степень окислительного повреждения по результатам измерения концентрации активности супероксиддисмутазы (СОД). Было отмечено, что препарат «Мэлсмон» восстанавливал повреждение в ДНК на уровне лимфоцита, потому что воздействие бензопирена на крыс вызывало повышение значения момента хвоста по Оливе, в то время как предварительное применение препарата «Мэлсмон» у опытных животных до воздействия бензопиреном в значительной степени снижало значение момента хвоста по Оливе. Установлено, что предварительное применение препарата «Мэлсмон» в существенной степени снижало концентрации провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ-1 и ИЛ-6). Динамика показателей биохимических маркеров – концентрации СОД, малонового диальдегида и карбанила – подтвердила антиоксидантное действие препарата «Мэлсмон» у крыс с моделью окислительного стресса, а снижение концентрации провоспалительных цитокинов – противовоспалительный эффект. На основании данных результатов был сделан вывод о том, что препарат «Мэлсмон» может оказывать защитный эффект от воздействия окислительного стресса.

Опыт применения и исследования в России

Препарат «Мэлсмон» был зарегистрирован в России в 2011 г. в качестве рецептурного лекарственного средства для применения у женщин в перименопаузе. Отечественными специалистами проведены исследования и накоплен значимый опыт в клиническом применении препарата, оказавшие существенное влияние на понимание механизма его действия и расширяющие перспективы его клинического использования.

В 2013–2014 гг. было проведено слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для оценки клинической эффективности и безопасности препарата «Мэлсмон» в сравнении с плацебо в коррекции климактерических симптомов у женщин в перименопаузе [17]. В исследовании участвовали 40 женщин в перименопаузе с симптомами климактерического синдрома (КС). Пациентки с КС, включенные в исследование, вошедшие в группы с применением плацентарного препарата

($n=20$) и плацебо ($n=20$), не отличались по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), концентрации ФСГ в сыворотке крови, длительности КС, величине модифицированного менопаузального индекса (ММИ), исходным характеристикам сна (на основе результатов оценки Стэнфордского опросника) и частоте гормонозависимых гинекологических заболеваний. Был проведен сравнительный анализ динамики клинических симптомов и изучаемых лабораторных показателей при использовании плацентарного препарата «Мэлсмон» и плацебо. В обеих группах через 4 месяца применения 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 препарат «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 плацентарного препарата и плацебо. После лечения также отмечено сопоставимое статистически значимое улучшение общего самочувствия как у пациенток, получавших препарат «Мэлсмон», так и у женщин группы плацебо. В то же время при применении гидролизата плаценты, в отличие от плацебо, зарегистрировано снижение 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 (ЭСГ) органов малого таза, в обеих группах не выявлено патологических изменений, в том числе изменений толщины эндометрия. При этом у 6 (32%) женщин, которым был назначен гидролизат плаценты, было отмечено восстановление менструальной функции после периода аменореи, а в группе плацебо – у 1 (5%) пациентки; $p=0,09$. Отмечали улучшение состояния кожи 14 (73%) пациенток из основной группы и лишь 4 (21%) получавших плацебо ($p=0,04$). По результатам 4-месячного исследования было установлено, что применение препарата «Мэлсмон» сопровождается положительной динамикой купирования климактерических симптомов. Это объясняется способностью препарата оказывать влияние на клеточное дыхание, повышая активность митохондриальных ферментов без стимуляции выработки гормонов, а отсутствие в составе препарата гормонов, ферментов, белков, витаминов и факторов роста исключает возможность появления побочных эффектов, опосредованных влиянием данных веществ. Отсутствие гормональной активности делает возможным синергическое использование препарата «Мэлсмон» у женщин в климактерическом периоде в комбинации с препаратами менопаузальной гормональной тера-

пии (МГТ) без повышения рисков возникновения побочных эффектов.

В дальнейшем эффективность применения препарата «Мэлсмон» при КС исследовалась и в более долгосрочной перспективе – в течение года после окончания терапии [18]. В исследовании у 35 женщин с КС был проведен сравнительный анализ краткосрочных (в течение 12 недель) и долгосрочных (через 12 месяцев) эффектов применения препарата «Мэлсмон» на репродуктивную систему и показатели психосоматического статуса. Через 12 недель после начала терапии отмечены позитивные изменения, проявляющиеся нормализацией статуса сердечно-сосудистой системы и метаболических процессов, которые сохранялись к концу периода наблюдения. Несмотря на отсутствие изменений массы тела, отмечалось статистически значимое снижение артериального давления (АД) ($p < 0,01$) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($p < 0,05$). Данные позитивные изменения сопровождались оптимизацией липидного профиля вследствие снижения уровня холестерина ($p < 0,01$) и триглицеридов ($p < 0,05$).

Также исследователи подчеркивали, что, несмотря на отсутствие в препарате «Мэлсмон» гормонов, в динамике терапии через 12 недель и через 12 месяцев после лечения отмечено стабильное изменение гормонального статуса женщин с КС. Так, помимо повышения уровня E2 ($p < 0,001$) практически в 2 раза, отмечалось снижение уровней ФСГ ($p < 0,05$) и пролактина ($p < 0,01$), что свидетельствует о включении комплексных (центральных и периферических) механизмов регуляции контроля женской половой системы. Изменения лабораторных показателей закономерно сопровождались значимым улучшением психологического статуса и общего качества жизни пациенток. Оценка по различным функциональным доменам в рамках опросника женского здоровья выявила наиболее существенное влияние терапии препаратом «Мэлсмон» на изменения в следующих блоках: депрессивное настроение, вазомоторные симптомы, нарушение сна, соматические симптомы. Пациентки также отмечали улучшение внешнего вида и когнитивных функций. Исследователи заключают, что терапия препаратом «Мэлсмон» оказывает положительное воздействие, отмечаемое как объективно, по лабораторным показателям, так и субъективно, по оценкам пациенток, при этом эффект сохраняется в течение длительного (12 месяцев) периода времени.

Широкий спектр активности плацентарных препаратов делает возможным их применение не только в лечении отдельных симптомов климактерических расстройств, но и в комплексной коррекции таких заболеваний, как генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС). В 2017 г. было проведено исследование, в котором участвовали 62 пациентки в постменопаузе с наличием симптомов вульвовагинальной атрофии разной степени выраженности и длительности [19]. Методом случайной выборки пациентки были разделены на 2 группы: 1-я ($n=30$) и 2-я ($n=32$), которые были сопоставимы по возрасту и клинической картине заболевания. Пациентки 1-й

группы получали локальную форму менопаузальной терапии в виде вагинального крема эстриола по 1 дозе ежедневно в течение 12 недель. Пациентки 2-й группы получали комбинацию локальной менопаузальной гормональной терапии в виде крема вагинального эстриола, а также гидролизат плаценты (препарат «Мэлсмон») по 4,0 мл подкожно 2 раза в неделю в течение 12 недель. Эффективность терапии к концу 3-го месяца после ее проведения оценивали в виде редукции симптомов вульвовагинальной атрофии, диспареунии, нормализации pH влагалищного содержимого, повышения значения зрелости эпителия влагалища.

Результаты исследования продемонстрировали клиническую эффективность применения терапии препаратом «Мэлсмон» у пациенток с симптомами ГУМС. Так, выявлено статистически значимо большее снижение симптомов вульвовагинальной атрофии у пациенток группы с препаратом «Мэлсмон» – $0,12 \pm 1,1$ балла в сравнении с женщинами из 1-й группы – $1,3 \pm 2,1$ балла ($p < 0,001$). Уже в конце 3-й недели терапии 49,4% женщин из 2-й группы отметили купирование проявлений диспареунии. Стойкость достигнутого терапевтического эффекта проявлялась в виде отсутствия рецидивов в течение 3 месяцев. Также препарат благотворно влиял на психическое состояние: уменьшение симптомов депрессии отмечено у женщин 2-й группы: $4,49 \pm 1,32$ балла против $7,62 \pm 1,44$ балла соответственно, а также снизился показатель шкалы ментального дистресса: $2,44 \pm 1,29$ балла против $5,66 \pm 1,32$ балла соответственно ($p < 0,005$). Таким образом, по результатам исследования препарат «Мэлсмон» был признан способствующим регуляции пролиферативных процессов, улучшению кровоснабжения, устранению ментального дистресса, эффективным и безопасным при назначении с лечебной и профилактической целью.

Препарат «Мэлсмон» в России исследовали также у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) [20]. В данном направлении исследования ранее не проводились, поэтому его результаты могут дать начало новому направлению применения плацентарной терапии. Клиническое наблюдение было проведено у 41 пациентки с ПНЯ, которые условно были разделены на две группы: 1-я группа (основная) – 25 пациенток, получавших коррекцию синдрома ПНЯ препаратом «Мэлсмон», который вводился подкожно в течение 6 недель; 2-я группу (контроль) составили 16 пациенток с ПНЯ, которые в силу различных причин отказывались от лечения или не получали его. В качестве симптоматической терапии, направленной на коррекцию вегетативных и психоэмоциональных симптомов, назначали фитопрепараты, седативные средства. По результатам исследования было установлено, что у пациенток, получавших препарат «Мэлсмон», достоверно повышается уровень эстрадиола, снижается ФСГ и восстанавливаются М-Эхо-показатели. Таким образом, препарат оказывает нормализующее действие на клеточный метаболизм яичников, способствует нормализации нейрогуморальной функции у пациенток с ПНЯ в 52,0% случаев и может с успехом применяться для

восстановления менструальной функции и лечения вегетососудистых расстройств, особенно у лиц с ПНЯ в самом начале возникновения синдрома с задержками менструации в течение 6 месяцев.

Представляет особый интерес исследование влияния препарата «Мэлсмон» на оксидативные процессы и психологический статус у больных гинекологическим раком в состоянии постовариктомического синдрома (ПОЭС) [21]. Число случаев хирургической менопаузы растет с каждым годом, особенно у молодых женщин, сопровождаясь существенным ухудшением качества жизни, физическое и психическое самочувствия, поэтому вопросы поддерживающей терапии для таких пациенток крайне актуальны.

В исследование была включена 131 женщина с раком шейки матки (РШМ), тела матки и яичников I–III стадии по FIGO репродуктивного возраста, которым были проведены тотальная гистероэктомия и лучевая супрессия яичников, после проведенного комбинированного, комплексного лечения и сочетанной лучевой терапии (СЛТ). Были сформированы 3 группы: в 1-ю группу ($n=43$) вошли пациентки с РШМ, раком тела матки и яичников, прошедшие комбинированное комплексное лечение (хирургическое лечение и химиотерапию), получившие препарат «Мэлсмон»; 2-я группа ($n=37$) сформирована из больных РШМ II–III стадии после СЛТ, также получивших Мэлсмон, в группу сравнения ($n=51$) включены больные, получавшие специальное лечение РШМ, тела матки, рака яичников, которым назначалась традиционная симптоматическая витамин-, фито- и седативная терапия.

Для пациенток, получающих подобную терапию в связи с онкогинекологическими заболеваниями, особую проблему представляет выстраивание психологической модели, позволяющей справиться с заболеванием на ментальном уровне. Это поведение может быть основано на конструктивной базе (принятие, приспособление) или на деструктивной (отрицание, гнев, замыкание). В результатах, полученных в процессе проспективного наблюдения и повторной психодиагностики, отмечены существенные явления динамики поведения больных, включенных в группы терапии препаратом «Мэлсмон», в сторону конструктивности актуализируемых форм совладания. Пациентки контрольной группы не изменили психологическую модель поведения. Результаты исследования подтвердили наличие прямой взаимосвязи между позитивным изменением психологического статуса и показателями оксидативного стресса. Снижение активности неконструктивных форм поведения (дистанцирование, избегание, агрессия) непосредственно связано со снижением карбонильных продуктов окисления белков ($p<0,001$). Отсутствие аналогичной динамики в 3-й группе позволяет предполагать наличие прямого влияния примененного метода лечения на психосоматический статус пациентов, в частности, на выбор и применение эффективных стратегий преодоления стресса. Снижение уровней карбонильных продуктов окисления на фоне терапии

подкожными инъекциями препарата «Мэлсмон» у больных, отягощенных гинекологическим раком в состоянии ПОЭС, свидетельствует о возможности участия белковых молекул в антирадикальной защите. В то же время не было выявлено ухудшения прогноза основного заболевания на фоне приема препарата, что подтверждает данные о его безопасности. Таким образом, результаты исследования открывают новую возможность для применения препарата «Мэлсмон» в качестве поддерживающей терапии для онкогинекологических пациенток, оказывающей положительное влияние на их психосоматическое состояние.

Препарат также изучался в терапии постгистерэктомического синдрома (ПГЭС), который, как и ПОЭС, встречается у пациенток достаточно часто и выражается в существенном ухудшении общего состояния здоровья, в том числе ментального, увеличении рисков сопутствующих заболеваний и снижении качества жизни. По данным недавних исследований, ключевую роль в возникновении ПГЭС играют оксидативный стресс и митохондриальная дисфункция, в результате которых нарушаются клеточное дыхание и метаболизм, что, в свою очередь, ведет к усилению оксидативного стресса [22]. Учитывая подтвержденную ранее митохондриальную активность препарата «Мэлсмон» в сочетании с хорошей переносимостью, представлялось логичным изучить возможность его применения у пациенток с ПГЭС. В нерандомизированном проспективном клиническом исследовании участвовали 62 женщины перименопаузального возраста ($46,3\pm 0,56$ года) на сроках от 3 недель до 3 месяцев после гистерэктомии, проведенной без аднексэктомии (1-я группа, $n=30$) и с односторонней аднексэктомией (2-я группа, $n=32$), не получавшие менопаузальной гормонотерапии [23]. Степень тяжести ПГЭС определяли с помощью опросника ММИ, ментальный статус – с помощью психометрической шкалы Бека, степень тревожных расстройств – по шкале Спилбергера, уровень маркеров оксидативного стресса (СОД, глутатионпероксидаза) – методом иммуноферментного анализа. В обеих группах пациентки получали препарат «Мэлсмон» подкожно в течение 12 недель. Проведенная терапия позволила снизить частоту вегетативно-сосудистых проявлений с 86,7 до 16,7% в 1-й группе и с 84,4 до 21,9% – во 2-й ($p<0,001$), также у пациенток были купированы проявления депрессии и тревоги, нормализовались показатели оксидативного стресса. Важно, что достигнутые улучшения стабильно сохранялись у пациенток минимум в течение года наблюдения по завершении терапии. Кроме того, пациентки отмечали улучшение общего самочувствия, внешнего вида и когнитивных функций. Был сделан вывод о перспективности использования препарата «Мэлсмон» у пациенток с ПГЭС как для коррекции проявлений синдрома, так и с целью профилактики возраст-ассоциированных нарушений.

Еще одно потенциально перспективное направление исследований и применения плацентарных препаратов – повышение имплантационной восприимчивости эндометрия при бесплодии. Данная

проблема крайне актуальна, так как традиционная медицина далеко не всегда помогает восстановить естественную фертильность организма, а нынешние репродуктивные технологии приводят к успеху экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не чаще чем в 50% случаев. В силу этого весьма востребованы терапевтические инновации, которые позволили бы повысить эффективность ЭКО. В качестве одной из таких возможностей исследуется и плацентарная терапия. Так, в 2018 г. были опубликованы результаты исследования влияния препарата «Мэлсмон» на экспрессию сигнальных молекул, обеспечивающих рецептивность эндометрия к имплантации [24]. Было выявлено статистически значимое увеличение экспрессии маркеров кальретикулина, кисспептина и сиртуина-1, тогда как содержание цитохрома ароматазы P₄₅₀ снижалось в культурах эндометрия пациенток с бесплодием под воздействием препарата «Мэлсмон». Это показывает наличие у препарата «Мэлсмон» биохимических и физиологических свойств, определяющих разнонаправленную активность препарата на экспрессию сигнальных молекул в клетках эндометрия как в норме, так и при патологических состояниях, регулирующих внутри- и межклеточные взаимодействия. Таким образом, препарат был признан перспективным в разработке методов восстановления и повышения имплантационной восприимчивости эндометрия.

Приведенные результаты российских исследований не только подтверждают ранее полученные за рубежом данные об эффективности плацентарной терапии при помощи препарата «Мэлсмон» в коррекции нарушений женского здоровья, но и раскрывают новые возможности применения данной терапии. Перспективными представляются дальнейшие исследования и разработки в сфере поддерживающей терапии в хирургической гинекологии и онкогинекологии, в репродуктивной медицине и других смежных областях. Учитывая комплексный характер воздействия препарата и его психосоматическую активность, есть основания предполагать, что он может широко применяться как мощный биорегулятор физиологических процессов в тканях и органах не только в гинекологии, выступая как дополнение к традиционным медицинским вмешательствам и как альтернатива им в случае необходимости.

Литература/References

1. Кулаков В.И., Вихляева Е.М., ред. Менопаузальный синдром. М., 1996. 66 с. [Kulakov V.I., Vikhlyaeva E.M., eds. Menopausal'nyi sindrom. Moscow, 1996. 66p. (in Russian)].
2. Сметник В.П. Системные изменения у женщин в климактерии. Русский медицинский журнал. 2001; 9(9): 354–61. [Smetnik V.P. Sistemnye izmeneniya u zhenshchin v klimakterii. Russkii meditsinskii zhurnal. 2001; 9(9): 354–61. (in Russian)].
3. Zheng J., ed. Recent advances in research on the human placenta. IntechOpen; 2012.
4. Banerjee K.K., Bishayee A., Chatterjee M. Anti-inflammatory effect of human placental extract: A biochemical mechanistic approach. Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol. 1992; 14(6): 361–6.
5. Togashi S., Takahashi N., Iwama M., Watanabe S., Tamagawa K., Fukui T. Antioxidative collagen-derived peptides in human placenta extract. Placenta. 2002; 23(6): 497–502. <https://dx.doi.org/10.1053/plac.2002.0833>.
6. Pogozhykh O., Prokopyuk V., Figueiredo C., Pogozhykh D. Placenta and placental derivatives in regenerative therapies: experimental studies, history, and prospects. Stem Cells Int. 2018; 2018: 4837930. <https://dx.doi.org/10.1155/2018/4837930>.
7. Lee Y.K., Chung H.H., Kang S.B. Efficacy and safety of human placenta extract in alleviating climacteric symptoms: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2009; 35(6): 1096–101. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01066.x>.
8. Kong M.H., Lee E.J., Lee S.Y., Cho S.J., Hong Y.S., Park S.B. Effect of human placental extract on menopausal symptoms, fatigue, and risk factors for cardiovascular disease in middle-aged Korean women. Menopause. 2008; 15(2): 296–303. <https://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e3181405b74>.
9. Rustin P., Munnich A., Rötig A. Succinate dehydrogenase and human diseases: new insights into a well-known enzyme. Eur. J. Hum. Genet. 2002; 10(5): 289–91. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200793>.
10. Togashi S., Takahashi N., Iwama M., Watanabe S., Tamagawa K., Fukui T. Antioxidative collagen-derived peptides in human-placenta extract. Placenta. 2002; 23(6): 497–502. <https://dx.doi.org/10.1053/plac.2002.0833>.
11. Заключение экспертизы Столичного центра юридической диагностики и судебной экспертизы. №16/14. М., 2014. [Zakliuchenie ekspertizy Stolichnogo tsentra yuridicheskoi diagnostiki i sudebnoi ekspertizy. N16/14. M., 2014. (in Russian)].
12. Bairoch A., Apweiler R. The SWISS-PROT protein sequence data bank and its supplement TrEMBL. Nucleic Acids Res. 1997; 25(1): 31–6. <https://dx.doi.org/10.1093/nar/25.1.31>.
13. Karasawa Y., Yukio I., Shigeru K., Yoshihide K., Hiroshi K., Kazuo K. et al. Melsmon clinical trial on insufficient milk secretion. Foundation Clinical. 2007; 15(3): Mar-81; 11–21.
14. Karasawa Y., Iwasaki Y., Kagawa S., Saito M., Iwasaki Y., Kimura Y. et al. Clinical treatment test of Melsmon on menopausal disorder. Med. Treat. 1981; 9(3): 1–10.
15. Клинические испытания эффективности и безопасности экстракта плаценты для женщин с симптомами менопаузы. Отчет о результатах клинического исследования, протокол № GM0703/P1–001. Сеул, Корея, 2008. (Предоставлен производителем Мелсмон Фармасьютикал Ко. Лтд., Япония). [Klinicheskie ispytaniya effektivnosti i bezopasnosti ekstrakta platsenty dlya zhenshchin s simptomami menopauzy. Otchet o rezul'tatakh klinicheskogo issledovaniya, protokol № GM0703/P1–001. Seoul, Korea, 2008. (Predostavlenn proizvoditelem Melsmon Farma'syutikal Ko.Ltd., Japan). (in Russian)].
16. Park S.Y., Phark S., Lee M., Lim J.Y., Sul D. Anti-oxidative and anti-inflammatory activities of placental extracts in benzo[a]pyrene-exposed rats. Placenta. 2010; 31(10): 873–9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2010.07.010>.
17. Коваленко И.И., Аталян А.В. Опыт применения гидролизата плаценты у женщин с климактерическим синдромом в перименопаузе. Гинекология. 2016; 18(5): 20–5. [Kovalenko I.I., Atalyan A.V. The experience of using the placenta hydrolyzate in women with climacteric syndrome in perimenopausal period. Gynecology/Ginekologiya. 2016; 18(5): 20–5. (in Russian)].
18. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. Опыт использования таргетной плацентарной терапии для коррекции менопаузальных симптомов. Хирургическая практика. 2016; 4: 45–53. [Surgical Practice/Khirurgicheskaya praktika. 2016; (4): 45–53. (in Russian)].
19. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Бебнева Т.Н., Поликарпова С.Р. Возможности гидролизата плаценты человека в комплексном лечении симптомов генитуринарного синдрома в постменопаузе. Гинекология. 2017; 19(1): 27–30. [Orazov M.R., Khamoshina M.B., Bebneva T.N., Polikarpova S.R. The possibility of human placenta extract in the treatment of symptoms The possibility of human placenta extract in the treatment of symptoms genitourinary syndrome in postmenopausal women. Gynecology/Ginekologiya. 2017; 19(1): 27–30. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/2079-5696_19.1.27-30.

20. Царегородцева М.В., Новикова Я.С., Подольн О.Ф. Преждевременная недостаточность яичников: новые возможности терапии. Климактерий. 2016; 3: 26–31. [Tsaregorodtseva M.V., Novikova Ya.S., Podolyan O.F. Prezhdevremennaya nedostatochnost' yaichnikov: novye vozmozhnosti terapii Klimakterii. 2016; (3): 26–31. (in Russian)].
21. Покуль Л.В., Оразов М.Р., Лебедева М.Г., Бебнева Т.Н., Поликарпова С.Р. К вопросу о возможности аллогенной плацентарной терапии постовариозектомических проявлений у больных, отягощенных гинекологическим раком, после противоопухолевого лечения. Гинекология. 2017; 19(2): 34–41. [Pokul L.V., Orazov M.R., Lebedeva M.G., Bebneva T.N., Polikarpova S.R. The possibility of allogeneic placental therapy of postovariectomical manifestations in patients with gynecological cancer after antitumor treatment. Gynecology/Ginekologiya. 2017; 19(2): 34–41. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/2079-5696_19.2.34-41.
22. Подзолков В.И., Никитина Т.И., Брагина А.Е., Подзолкова Н.М. Полиметаболические нарушения после гистерэктомии: случайность или закономерность? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7(3): 294–9. [Podzolkov V.I., Nikiitina T.I., Bragina A.E., Podzolkova N.M. Polymetabolic disorders after hysterectomy: a chance or a rule? Rational Pharmacotherapy in Cardiology/Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2011; 7(3): 294–9. (in Russian)].
23. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Покуль Л.В., Бебнева Т.Н., Маратов Д.И., Поликарпова С.Р. Метаболическая терапия постгистерэктомического синдрома у женщин в перименопаузе. Фарматека. 2017; 12: 40–5. [Orazov M.R., Khamoshina M.B., Pokul L.V., Bebneva T.N., Marapov D.I., Polikarpova S.R. Metabolic therapy for posthysterectomical syndrome in perimenopausal women. Farmateka. 2017; (12): 40–5. (in Russian)].
24. Кветной И.М., Клейменова Т.С., Родичкина В.Р., Дробинцева А.О., Полякова В.О., Цыпурдеева А.А., Оразов М.Р., Поликарпова С.Р. Экспрессия сигнальных молекул в эндометрии человека: оптимизация имплантационной восприимчивости под действием аллогенного гидролизата плаценты. Молекулярная медицина. 2018; 16(1): 37–43. [Kvetnoy I.M., Kleimenova T.S., Rodichkina V.R., Drobintseva A.O., Polyakova V.O., Tsyurdeeva A.A., Orazov M.R., Polikarpova S.R. Endometrium: optimization of the implantation susceptibility under the action of allogeneic placenta hydrolysate. Molecular Medicine/Molekulyarnaya meditsina. 2018; 16(1): 37–43. (in Russian)].

Поступила 03.02.2020

Принята в печать 07.02.2020

Received 03.02.2020

Accepted 07.02.2020

Сведения об авторах:

Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Тел.: +7 (495)735-10-55. E-mail: apolikhina@inbox.ru

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Саидова Айна Салавдиновна, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. +7 (926)206-60-51. E-mail: aseкова14@yandex.ru

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Баранов Игорь Иванович, д.м.н., профессор, заведующий организационно-методическим отделом службы научно-организационного обеспечения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: i_baranov@oparina4.ru

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

About the authors:

Inna A. Apolikhina, MD, PhD, Head of Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. Professor of Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel.: +7 (495)735-10-55. E-mail: apolikhina@inbox.ru/

4, Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation; 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

Ayna S. Saidova, PhD, obstetrician-gynecologist of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Tel.: +7 (926)206-60-51. E-mail: aseкова14@yandex

4, Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Igor I. Baranov, MD, PhD, Head of the organizational and methodological department of the scientific and organizational support service, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. E-mail: i_baranov@oparina4.ru

4, Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation



МЭЛСМОН

Японская инъекционная плацента
для здоровья и красоты

melsmon.ru



МЭЛСМОН - высокоочищенный низкомолекулярный гидролизат плаценты человека.

Разработан специально для системной коррекции нарушений, связанных с менопаузой. Устраняет вегетативные симптомы, улучшает качество жизни женщины и повышает эффективность сопутствующей anti-age терапии.

на правах рекламы

 **VITANTA.NET**

путь к активному долголетию
начинается сегодня

ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.п.

Регистрационное удостоверение лекарственного средства МЗ ЛП-000550