

Влияние экзогенных биокomпонентов (органопрепаратов) на репаративные процессы в соединительной ткани

1 ВВЕДЕНИЕ, ИЛИ ЧТО ТАКОЕ РЕГЕНЕРАЦИЯ

Известно, что организм человека существует до тех пор, пока в нем сохраняется баланс сил созидающих и разрушающих. Прекрасно сказал об этом С. Bernard (1878): «Признаки жизни мы разделяем на два больших разряда: изнашивание, или разрушение, и созидание. Все, что ни происходит в живом существе, относится к одному из этих типов, и жизнь характеризуется соединением или сцеплением этих двух порядков и явлений. Это деление жизни кажется нам наилучшим из всех, какие могут быть предложены в общей физиологии...» [1].

Действительно, специфическими чертами процессов жизнедеятельности являются непрерывный распад и синтез веществ, функциональное напряжение и покой и др. Эти взаимно противоположные по своему характеру процессы участвуют в регенерации (обновлении) функционирующих структур организма, который располагает двумя основными стратегиями замены собственных поврежденных тканей и самообновления. Первый путь – в ходе генерации тканей поврежденные (или состарившиеся) дифференцированные клетки замещаются новыми, образующимися из делящихся регионарных стволовых клеток, второй путь – регенерация ткани происходит за счет пролиферативной способности функционирующих дифференцированных клеток [1].

Л. Гладских, доктор фармацевтических наук, генеральный директор компании «Медминипром», Москва, Россия

Непрерывное обновление на самом деле представляет собой основу функционирования организма. Регенерацию, обеспечивающую бесперебойное функционирование всех органов и систем в обычных условиях, принято называть физиологической. В тех же случаях, когда по ходу патологического процесса организм усиливает синтетический компонент обмена веществ, ее называют репаративной (восстановительной). Новых механизмов обновления при этом не возникает, происходит лишь более интенсивное использование тех, которые имеются в норме. Поэтому в широком смысле слова регенерация – это и нормальное обновление органов и тканей, и восстановление утраченного, и ликвидация повреждения, и реконструкция [2].

2 СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ И ЕЕ РОЛЬ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ОРГАНИЗМА

Наблюдения за динамикой регенераторных процессов дали возможность получить точные сведения о материальной основе всех тех приспособительно-компенсаторных механизмов, с помощью которых организм обеспечивает постоянство своей внутренней среды. Значительную роль в поддержании гомеостаза играет соединительная ткань, на долю которой приходится более 50% массы тела. Она является составной частью всех органов и тканей, образуя и опорный каркас, и наружные покровы (кожу). Вместе с кровью она формирует внутреннюю среду организма, через которую все его структурные элементы получают питательные вещества и отдают продукты метаболизма. Трудно назвать патологический процесс или нозологическую форму (не говоря уже

Влияние экзогенных биокомпонентов (органопрепаратов) на репаративные процессы в соединительной ткани

о заживлении ран, воспалении, склеротических нарушениях и др.), при которых изменение соединительной ткани не играло бы той или иной роли [3].

В систему соединительной ткани объединяются весьма разные по строению и предназначению ткани, как рыхлые неоформленные – подкожная клетчатка, межорганные прослойки, межмышечные фасциальные прослойки, строма паренхиматозных органов, так и плотные оформленные – дермальный слой кожи, сухожилия, связки, плотные фасции, наружные капсулы внутренних органов, костная ткань, хрящевая ткань всех видов. К специальным видам соединительной ткани относят синовиальные и серозные оболочки, подслизистый слой стенки полых органов, базальные мембраны сосудов и эпителия и др. Разновидности соединительной ткани отличаются определенными особенностями строения, соответствующими их специализированным функциям, которые заключаются в основном в микро- и макроархитектонике, а также различными количественными соотношениями структурных и химических элементов. Однако сами же эти элементы немногочисленны и с удивительным постоянством обнаруживаются во всех ее разновидностях, что и позволяет говорить о системе, объединенной общим мезинхимальным происхождением, общими принципами построения и функционирования.

В соединительной ткани выделяют три основных типа клеточных элементов: фибробласты и их разновидности в специализированных тканях – остеобласты, хондробласты, кератобласты и др.; макрофаги (гистиоциты), к которым относятся также звездчатые ретикулоэндотелиоциты (купферовские клетки) печени, микроглия головного мозга и остеокласты костных тканей; тучные клетки (лаброциты).

Главной особенностью, отличающей соединительную ткань от других тканей организма, является значительное количественное преобладание межклеточного вещества над клеточными элементами. Межклеточный матрикс состоит из волокнистых компонентов, пространство между которыми заполнено основ-

ным веществом, содержащим углеводно-белковые комплексы (протеогликаны и гликопротеины). Волокнистые компоненты представлены коллагеновыми и эластическими волокнами.

При изучении свойств соединительной ткани достигнуты значительные успехи в выявлении как особенностей обмена клеточных элементов, волокон и межклеточного вещества, так и патологических процессов, происходящих на ее территории или с ее участием. Накопилось достаточно данных о том, что образованные клетками волокна и другие ее компоненты подвергаются в процессе «амортизации» не только спонтанным изменениям, ведущим к старению соединительной ткани и организма в целом, но и сложным химическим превращениям, которые обусловлены их собственной молекулярной структурой и запрограммированы генетически.

Межклеточное вещество по существу рассматривается как «информационная система», которая, с одной стороны, испытывает регулирующее воздействие со стороны клеток соединительной ткани, а с другой, оказывает такое же воздействие и на них, и на клеточные системы других тканей и органов. Это взаимодействие основано на обратной связи, оно поддерживает гомеостаз в организме, регулирует функционирование соединительной ткани и контролирует те приспособительные изменения, которые возникают при старении и патологических процессах. Оно обеспечивается общностью происхождения (так как все компоненты продуцируются фибробластами и гладкими мышцами), химическими связями между протеогликанами, гликопротеинами, коллагеном и эластином и тесным структурным взаимодействием всех этих элементов на всех уровнях – от молекулярного до тканевого. Поэтому нарушения в работе какого-либо одного звена приводят к нарушению функционирования всей системы в целом [4].

3 РЕПАРАЦИЯ И МЕТОДЫ ЕЕ РЕГУЛЯЦИИ

А. Ауторегуляция репаративной функции

Рассмотрим одну из функций соединительной ткани – репарацию – и механизмы ее регуляции. Репаративная функция соединительной ткани

является одним из проявлений пластической (приспособительной) функции организма. Она заключается в ликвидации дефектов ткани, вызванных экзогенными или эндогенными факторами – травмой, инфекцией, циркуляторными нарушениями и др. Соединительная ткань регенерирует путем клеточной пролиферации, вследствие чего заполняются дефекты не только соединительнотканых, но и паренхиматозных органов.

Важную роль в осуществлении репаративной функции соединительной ткани, регулировании процессов роста и дифференцировки клеток играют гликозаминогликаны (ГАГ) и их протеогликаны. Определено их особое значение для фибриллогенеза. Процесс фибриллогенеза включает сложный комплекс взаимодействия коллагена с ГАГ и их протеогликанами и гликопротеинами. Установлено, что при активном фибриллогенезе (в эмбриональных тканях, при заживлении ран и др.) происходит опережающее накопление ГАГ и гликопротеинов. Анализ данных *in vitro* с полным основанием позволяет утверждать, что в зависимости от локальной концентрации этих веществ на клеточной поверхности фибробластов и в различных участках межклеточного пространства, качественного их состава, соотношения сульфатированных и несulfатированных ГАГ и гликопротеинов, а также соотношения коллагена и неколлагеновых веществ усиливается или тормозится агрегация молекул коллагена, изменяются длина, диаметр и ориентация фибрилл [5].

Оказалось, что и вышеперечисленные компоненты, и их антагонисты секретируются фибробластами, которые, «руководствуясь» генетической программой и «используя» систему обратных связей, могут синхронизировать синтез этих веществ и менять их соотношение в ходе роста и старения соединительной ткани.

Б. Регуляция репаративных процессов с помощью органопрепаратов

Было также выяснено, что применение препаратов на основе природных смесей, содержащих аналогичные компоненты, позволяет при необходимости влиять на регуляцию роста соединительной ткани и поддерживать динамическое равновесие компонентов антагонистических эффектов, обеспечивающих ее нор-

мальное структурно-функциональное состояние. Среди таких препаратов особое место занимают так называемые «оргопрепараты», произведенные из сырья животного происхождения или биологического материала человека и содержащие в своем составе индукторы процессов регенерации гомологичных органов и тканей.

Объективной мотивацией применения органопрепаратов в качестве экзогенного источника регуляторного биоматериала стало открытие американского биохимика Г. Блобеля, удостоенное в 1999 году Нобелевской премии в области медицины и подтвердившее их органотропный эффект, реализуемый за счет природной системы кодирования биологических молекул в живой клетке. Благодаря этому эффекту органопрепараты восполняют и ликвидируют дефицит биокомпонентов в органах и тканях, гомологичных тем, из которых они изготовлены, формируют в них специфическую микросреду, которая и запускает цепочку регенераторных процессов и предотвращает появление малигнизированных клеток [6].

Органопрепараты имеют состав переработанного исходного сырья, поэтому могут оказывать как специфическое, так и неспецифическое воздействие на ткани. Например, органопрепарат гепатосан (производимый на основе лиофилизированных клеток печени животных-доноров) содержит компоненты гепатоцитов и специфические факторы роста определенных типов клеток печени и потому влияет на все формы регенерации именно печеночной паренхимы. В то же время препарат лаеннек (изготавливаемый на основе гидролизата плаценты человека) содержит неспецифические факторы роста, обладающие широким диапазоном клеточной и тканевой активности, и потому повышает регенераторный потенциал всего организма в целом.

Принцип действия органопрепаратов основан на том известном факте, что многие биологические вещества влияют на функции клетки, вызывая реакции лишь на ее поверхности. В настоящее время доказано, что каждый фактор роста является лигандом, который связывается со специфическим поверхностным рецептором клетки и инициирует процесс передачи сигнала, стимулирующего пролиферацию. Обмен сигналами между клетками и матриксом способствует восстановлению скорости самых разных процессов, в том числе физиологиче-

Влияние экзогенных биокомпонентов (органопрепаратов) на репаративные процессы в соединительной ткани

ской регенерации инволютивно измененных тканей [7].

В современном понимании проблема регуляции регенерации тканей «сливается» с проблемой регуляции физиологических функций в целом. Поэтому прямое влияние органопрепаратов, направленное на ликвидацию дисбаланса среди регуляторов процессов регенерации и поддержание оптимальных концентраций биологических молекул, изучали при репарации экспериментальной раны у подопытных животных.

4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Модель экспериментальной раны создавали хирургическим путем, нарушая целостность слизистой оболочки кишки (с последующим наложением анастомоза) или участка кожи. Активизирующее действие на процессы репаративной регенерации определяли в зависимости от их частных проявлений в кишечнике или на коже. Контрольные группы составили травмированные животные, не получавшие лечения.

А. Изучение регенерации слизистой кишечника под воздействием препарата энтеросан

Исследования проводили на 64 взрослых белых самцах крыс линии Вистар. Для лечения животных с экспериментальной травмой на двенадцатиперстной кишке использовали препарат энтеросан (природную смесь полимеризованного секрета желудка птиц), содержащий следующие экзогенные биокомпоненты: сульфатированные и несulfатированные ГАГи и их протеогликаны, гликопротеины и регуляторные белки, сиаломуцины, гексозы, дисульфидные группы и др. Энтеросан применяли в дозе 0,007 г на одну взрослую крысу, что соответствует среднесуточной дозе для взрослого человека.

Динамику репаративных процессов в основ-

ной и контрольной группах сравнивали по результатам морфологических и биохимических исследований. В качестве материала использовали биоптаты операционного анастомоза кишечной стенки крыс (n=64). Для определения уровня концентрации рибонуклеиновой кислоты (РНК) использовали метод Шмидта–Таннагаузена, гликозаминогликанов (ГАГ) – плотность раствора по глюкуроновой кислоте, общего белка – биуретовую реакцию.

Процессы репарации (восстановления) – это, прежде всего, обновление на молекулярном уровне, сопровождаемое разворачиванием соответствующих биохимических реакций. Эксперимент показал, что препарат энтеросан оказывал положительное влияние на уровни содержания в тканях основных компонентов регенераторного процесса, что подтверждалось достоверным изменением исследуемых биохимических показателей – уровня концентрации ГАГ, содержания общего белка и содержания РНК (рис. 1–3). Представленные графики свидетельствуют о том, что препарат регулирует синтез и оптимизирует концентрацию этих веществ, улучшая динамику репаративного процесса.

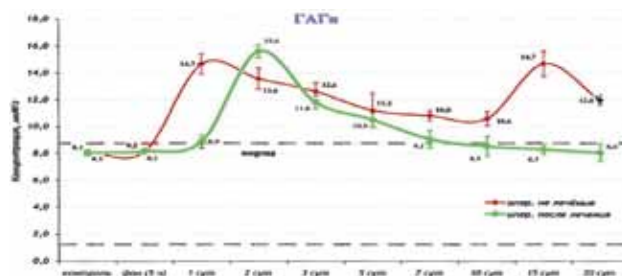


Рис. 1. Динамика содержания гликозаминогликанов (мкМ / г ткани) в ткани кишечника крыс после моделирования

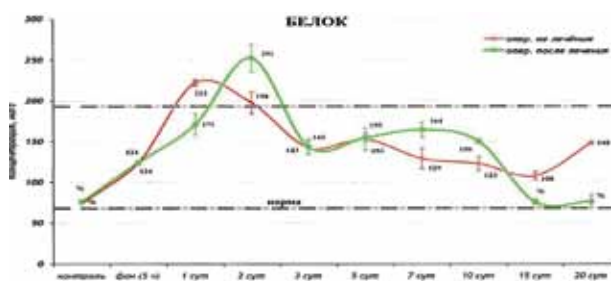


Рис. 2. Динамика содержания белка в ткани кишечника крыс после моделирования

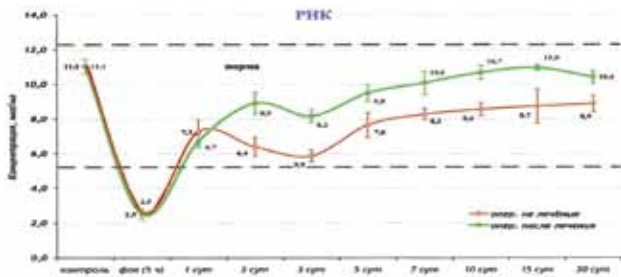


Рис. 3. Динамика содержания РНК в ткани кишечника крыс после моделирования

Результаты морфологических исследований также подтверждают положительное влияние энтеросана на репарацию, что проявлялось качественными и количественными (сроками) показателями заживления ран в результате интенсификации биохимических процессов. У подопытных животных в зоне анастомоза быстрее уменьшались воспалительные изменения и ускорялись процессы регенерации (рис. 4, 5).

На 14 сутки эксперимента происходила эпителизация в области анастомоза и наблюдалось «наполнение» эпителия на сформированную грануляционную ткань, некротические изменения отсутствовали (рис. 6, 7). Препарат предотвращал развитие спаечного процесса и деформирующего рубцевания, что способствовало более быстрому функциональному восстановлению.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований подтверждают репаративное действие препарата энтеросан, выражаемое в снижении воспалительных изменений, активации репаративных процессов, восстановлении слизистой кишечника и сокращении сроков заживления [8].

Б. Изучение регенерации кожи под воздействием препарата лаеннек

Стимулирующее действие препарата Лаеннек на репаративную регенерацию поврежденных участков кожи определяли по результатам экспериментального исследования на 45 белых крысах-самцах линии Вистар. Крысы были разделены на 3 группы по 15 животных. В первой (контрольной) группе заживление резаной раны проходило без введения препаратов, во второй группе в целях ускорения заживления ран использовали органопрепарат солкосе-

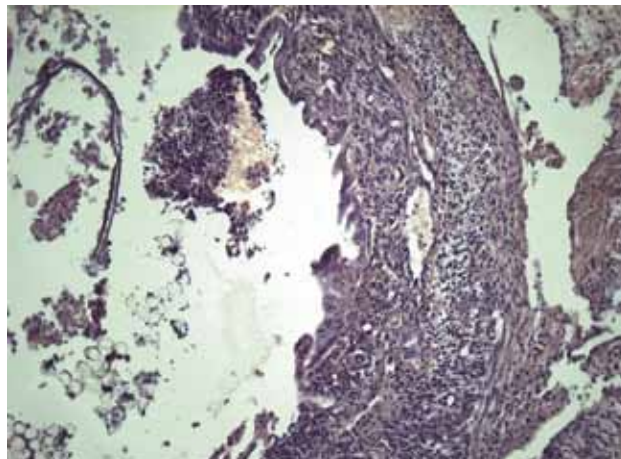


Рис. 4. Область кишки рядом с анастомозом (контрольная группа). В стенке кишки виден сформированный периваскулярный очаг воспалительной инфильтрации с тенденцией распространения на брыжейку кишки. Окраска гематоксилином, эозином, увеличение 150X

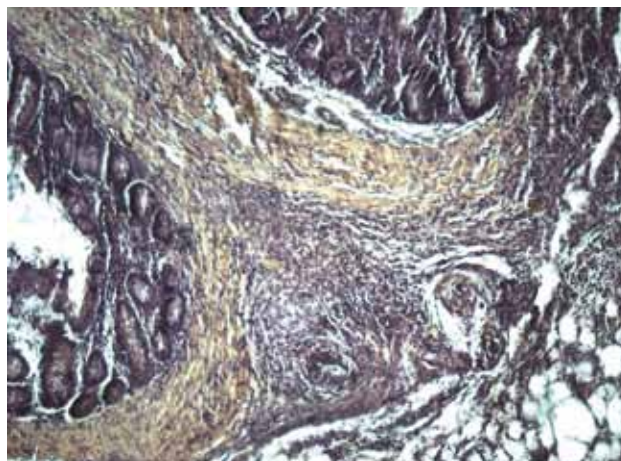


Рис. 5. Область кишки рядом с анастомозом (опытная группа). На серозной оболочке кишки в области анастомоза наблюдается лишь остаточная воспалительная инфильтрация. Окраска гематоксилином, эозином, увеличение 150X

рил (препарат сравнения) – стандартизованный депротеинизированный диализат крови молочных телят, содержащий широкий спектр естественных низкомолекулярных веществ. В третьей группе для этой же цели применяли исследуемый препарат – лаеннек – гидролизат плаценты человека, в состав которого входят различные факторы роста (GF), интерлейкины, низкомолекулярные пептиды, нуклеиновые и органические кислоты, нуклеозиды,

Влияние экзогенных биокомпонентов (органопрепаратов) на репаративные процессы в соединительной ткани

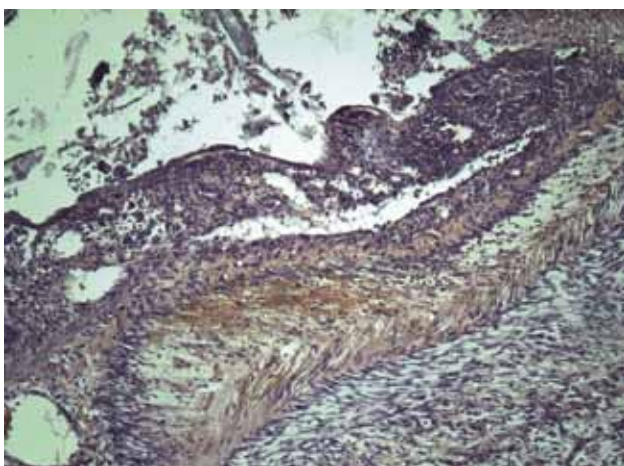


Рис. 6. Область кишки рядом с анастомозом (контрольная группа). Неполная эпителизация слизистой оболочки кишки на 14 сутки. Виден формирующийся очаг хронической воспалительной инфильтрации. Окраска гематоксилином, эозином, увеличение 150X

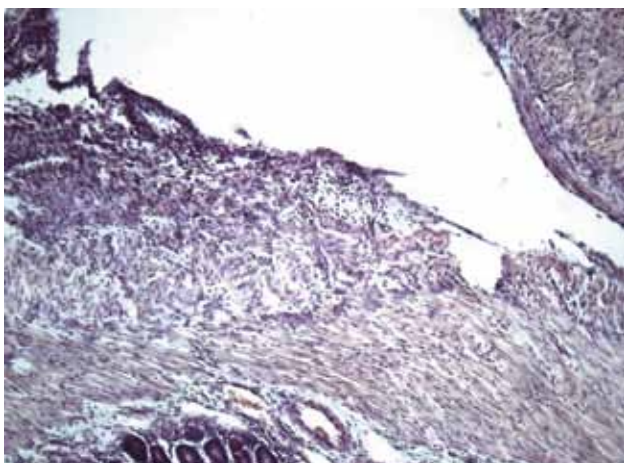


Рис. 7. Область кишки рядом с анастомозом (контрольная группа). Полная эпителизация дефекта слизистой оболочки кишки на 14 сутки. Истончение подлежащей грануляционной ткани. Уменьшение воспалительных изменений в слизистой оболочке. Окраска гематоксилином, эозином, увеличение 150X

аминокислоты, сульфатированные и несulfатированные гликозаминогликаны и другие активные компоненты [9–13].

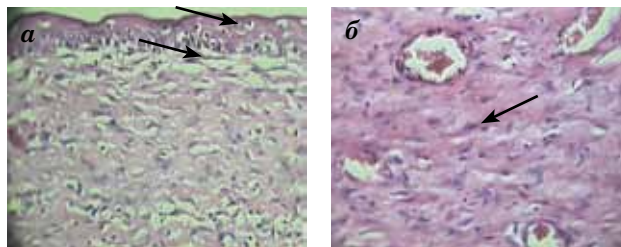


Рис. 8. Эпидермис и фиброзная ткань кожного регенерата животных контрольной группы через 30 суток после операции. На левом снимке (а) стрелкой показаны ровные слои эпидермиса – базальный и роговой. На правом снимке (б) стрелкой помечены клетки фибробластического ряда, которые располагаются параллельно плотно сомкнутым коллагеновым волокнам. Окраска гематоксилином, эозином, увеличение 150X. Эпителизация раневого дефекта у животных этой группы произошла в среднем на 19 сутки

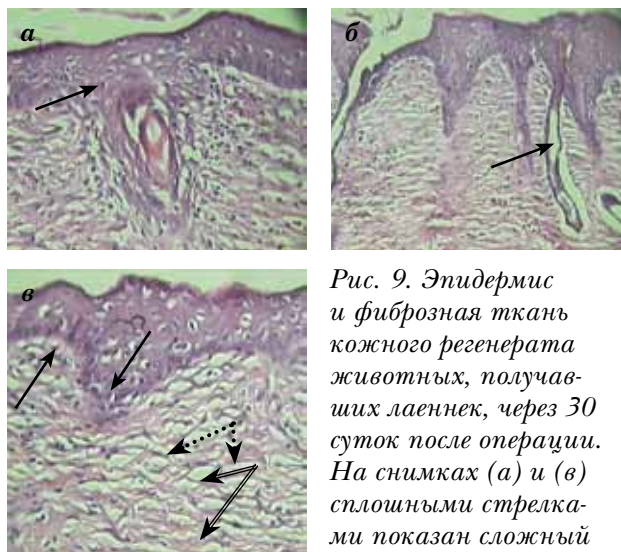


Рис. 9. Эпидермис и фиброзная ткань кожного регенерата животных, получавших лаеннек, через 30 суток после операции. На снимках (а) и (б) сплошными стрелками показан сложный микрорельеф поверхности эпидермиса и выпячивания, образованные его базальным слоем. Стрелками на снимках (а) и (б) выделены участки эпидермиса, в которых начинают формироваться волосяные фолликулы. Базальная мембрана имеет складчатость. Пунктирными стрелками на снимке (в) показано хорошо выраженное основное аморфное вещество, расположенное между коллагеновыми волокнами и клеточными элементами. Двойными стрелками отмечена сложная архитектура коллагеновых волокон. Окраска гематоксилином, эозином, увеличение 150X. Эпителизация раневого дефекта у животных этой группы произошла в среднем на 19 сутки

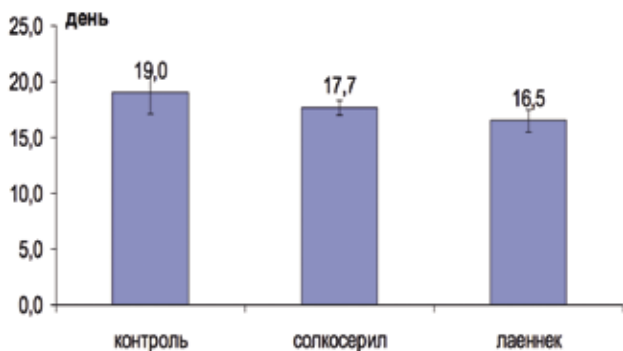


Рис. 10. Влияние препарата лаеннек на сроки завершения эпителизации. Эпителизация раневого дефекта у животных опытной группы произошла в среднем на 16 сутки. Препарат Лаеннек ускорил заживление на 15%

Препарат разводили физиологическим раствором в соотношении 1:5 и вводили по 0,1 мл внутривенно (из расчета 0,02 мл на 100 г массы тела). У подопытных животных после введения лаеннека была отмечена положительная динамика восстановительного процесса на поврежденных участках кожи (рис. 9, 10), которая проявлялась сокращением сроков репарации на 3 дня по сравнению с тем, что было отмечено в группе контрольных животных (рис. 11).

Представленные результаты показывают, что препарат Лаеннек эффективно активизирует репарацию кожи за счет стимуляции обменных процессов и обеспечения клеток структурным материалом.

5 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенных экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что органопрепараты оптимизируют процессы репаративной регенерации, что проявляется высоким качеством восстановления поврежденного органа или ткани и сокращением сроков заживления. Это позволяет отнести их к классу природных физиологических активаторов регенерации и применять в медицинской практике в качестве биокорректоров и средств anti-age-медицины (замедляющих старение).

Возможность широкого применения органопрепаратов является важным и актуальным

обстоятельством современности. Это связано с тем, что у популяции современных людей выявляется целый ряд проблем, связанных с несостоятельностью механизмов, обеспечивающих адаптацию к воздействию факторов окружающей среды. Влияние внешних факторов и ускоренный ритм жизни нередко приводят к сильным стрессам и целому ряду клинических и эстетических проблем. Результатом воздействия стресса на организм является ослабление иммунной реакции, ухудшение нервно-гуморальной регуляции, снижение регенеративных функций, что проявляется в том числе перевозбуждением деятельности органов пищеварения и раздражением слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. В результате нарушается нормальное всасывание полезных питательных веществ, витаминов, микроэлементов, влекущее за собой нарушение обмена веществ в организме в целом и проявляющееся в виде избыточного веса, высыпаний на коже, частых аллергических реакций в виде дерматитов, полинозов, астматических явлений, раннего проявления воспалительных и дегенеративных процессов в суставах.

Результаты оригинальных исследований в экспериментальной хирургии показали, что препарат энтеросан обладает значительным репаративным действием. Это позволило использовать в его клинической хирургической практике для профилактики несостоятельности анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта у больных с морбидным ожирением и метаболическим синдромом [14]. Помимо этого, энтеросан влияет на регенеративную возможность слизистой, восстанавливает пристеночное пищеварение и секреторные функции желудочно-кишечного тракта. Последнее обстоятельство имеет ключевое значение в ликвидации кишечной аутоинтоксикации и аутоенсибилизации при аллергиях, псориазе, нейродермите, atopическом синдроме бронхиальной астмы и др. Высокая клиническая эффективность энтеросана была доказана при лечении больных с atopическим синдромом бронхиальной астмы и заболеваниями органов пищеварительной системы (гастритом, энтеритом, колитом, панкреатитом), желчно-каменной болезнью, холестерозами и др. [15].

Энтеросан применяют для решения многих клинических, дерматологических проблем, а также для профилактики развития дисбакте-

Влияние экзогенных биокомпонентов (органопрепаратов) на репаративные процессы в соединительной ткани

риоза кишечника, который в ряде случаев становится определяющим фактором в формировании патологического состояния организма и может быть причиной отсутствия успеха в косметологических мероприятиях по ликвидации крапивницы, высыпаний на коже и др. В практике эстетической медицины совместное пероральное применение препарата энтеросан (по 1 капсуле 3 раза в день) и гиалуроновой кислоты (в дозе 1 капсулы в день) через 30 дней приводило к устранению аллергических и акнеподобных высыпаний на коже.

Согласно наблюдениям специалистов, инъекции гиалуроновой кислоты лишь ненадолго способствуют восстановлению тургора кожи. Это связано с тем, что с возрастом, процессы разрушения гиалуроновой кислоты резко активизируются и преобладают над процессами ее синтеза. Самый надежный способ повышения ее концентрации в дерме и поддержания тургора кожи – восстановление функциональной активности кератиноцитов и фибробластов – клеток, синтезирующих гиалуроновую кислоту. Для этих целей более эффективно использование плацентарного препарата лаенек. В эстетической медицине его применяют внутривенно капельно (4–10 мл препарата на 250 мл физиологического раствора) курсом до 10 процедур, а также для проведения фармакопунктуры по биологически активным точкам. Механизм его ревитализирующего действия заключается в стимуляции процессов физиологической и репаративной регенерации (образовании новой ткани вместо поврежденной) во всех слоях кожи, а также активации в коже (в клетках и межклеточном пространстве) обмена веществ, усилении синтеза коллагена, эластина, протеогликанов и др.

6 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение в лечебном или профилактическом режимах органопрепаратов дает возможность организму противодействовать неблагоприятным факторам окружающей среды. Будучи экзогенными источниками био-

компонентов, они запускают адаптивные биохимические процессы, направленные на поддержание гомеостаза, независимо от того, какой из факторов агрессии воздействует на организм. После их введения клетки организма более эффективно метаболизируют ксенобиотики и восстанавливают нарушенные процессы.

Особым преимуществом обладают органопрепараты на основе ГАГ. В отличие от эндогенных ГАГ организма они не содержат связанных медиаторов воспаления и не увеличивают концентрацию провоспалительных агентов. Устраняя дефицит эндогенных ГАГ, органопрепараты оказывают положительное влияние на состояние соединительной ткани и задерживают ее преждевременное старение.

Литература

1. *Общая патология человека. Руководство.* Под ред. Струкова АИ, Серова ВВ, Саркисова ДС. – М.: Медицина, 1982.
2. *Ролик ИС. Основы клинической фармакологии органопрепаратов. Руководство.* – М.: РегБиоМед, 2004.
3. *Серов ВВ, Шехтер АБ. Соединительная ткань: функциональная морфология и общая патология.* – М.: Медицина, 1981.
4. *Максимов ВИ. Пища и дегенеративные болезни.* – М.: Миклош, 2010.
5. *Ролик ИС. Современные лекарственные органопрепараты.* В кн.: *Патологическая физиология. Уч. для ВУЗов. Под ред. Фролова ВА.* – М.: Высшее образование и наука, 2002.
6. *Доктор Гюнтер Блобель – Нобелевский лауреат 1999 года в области физиологии и медицины.* Медицинская картотека, 1999;(10):11–14.
7. *Николаев АЯ. Биологическая химия.* – М.: Медицина. – 2004.
8. *Гладских ЛВ, Штукарева МЮ, Пархоменко НА, Власова НА. Биорегуляция репаративных процессов в слизистой кишечника экзогликозаминогликанами. В сб. Механизмы функционирования висцеральных систем. Тез. докладов VII Всерос. конф.: – СПб.: 2009.*
9. *Bairoch A, Apweiler R. The swiss-prot protein sequence data bank and its supplement TRMBL. Nucleic Acids Res, 1997;25:31–26.*
10. *Kang SS, Woo SS, Im J, et al. Human placenta promotes IL-8 expression through activation of JNK/SAPK and transcription factors NF-kappaB and AP-1 in PMA-*

- differentiated THP-1 cells. Int Immunopharmacol, 2007;7(11):1488–1495.*
11. O'Keefe EJ, Payne RE, Russell N. Keratinocyte growth-promoting activity from human placenta. *J Cell Physiol, 1985;124(3):439–445.*
 12. Sastry BV, Tayeb OS, Barnwell SL, et al. Peptides from human placenta: methionine enkephalin and substance P. *Placenta Suppl, 1981;3:327–337.*
 13. Громова ОА, Горшин ИЮ, Волков АЮ. Препарат Лаеннек: элементный состав и фармакологическое действие. *Пластическая хирургия и косметология, 2011;2:327–333.*
 14. Бирюкова ЕН. Экспериментально-клиническая оценка профилактики несостоятельности анастомозов желудочно-кишечного тракта при использовании препарата «Энтеросан». Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 2009.
 15. Голофеевский ВЮ. и др. Биологическая терапия билиарной дисфункции и диффузных заболеваний печени органопрепаратами Энтеросан и Гепатосан. *Методич. Рекомендации. – СПб., 2006.*