

ВЛИЯНИЕ ГИДРОЛИЗАТА ПЛАЦЕНТЫ НА НЕЙТРОФИЛЬНОЕ ЗВЕНО СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ КОСМЕТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕДУРАХ

**Кудревич Ю.В.¹, Кузнецова Е.К.², Щипачева О.В.³, Долгушин И.И.¹,
Зиганшин О.Р.¹**

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

³ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Резюме. В косметологии применяются разного рода процедуры с разным механизмом действия, в том числе с достаточно агрессивным. В литературе мало доказательных данных о влиянии этих процедур на кожу и организм в целом. Цель — определить реакцию нейтрофильного звена системного иммунитета, на введение гидролизата плаценты, сравнить эффективность и безопасность косметических методов, влияющих на качество кожи. В исследовании участвовали здоровые женщины, которые были разделены на три группы по 25 человек в каждой. Первой группе пациенток проводился курс внутримышечных инъекций гидролизата плаценты человека. Второй группе проводилась процедура фракционного фототермолиза кожи лица с использованием эрбиевого лазера. Третьей группе пациенток проводилась аналогичная процедура фракционного фототермолиза, но после предварительного курса внутримышечного введения препарата гидролизата плаценты. У всех пациенток забиралась кровь из периферической вены до процедуры для оценки первоначального состояния иммунной системы и на 8, 14 и 24 сутки после процедуры. Наиболее выраженные изменения показателей системного иммунитета касались фагоцитоза нейтрофилов и НСТ-теста нейтрофилов.

Показатели фагоцитоза и НСТ-тест нейтрофилов снижались практически в два раза после процедуры фракционного фототермолиза. Такого изменения не происходило в группе пациенток, которые перед фракционным фототермолизом предварительно прошли курс внутримышечного введения экстракта плаценты. Фагоцитоз нейтрофилов и спонтанный НСТ-тест практически не изменялись по сравнению с первоначальными показателями до процедуры, а индуцированный НСТ-тест снизился, но значительно меньше по сравнению с группой, которая получила только фракционный фототермолиз.

Введение гидролизата плаценты способствует более быстрому реабилитационному периоду после агрессивных процедур, профилактирует развитие нежелательных явлений.

Ключевые слова: фракционный фототермолиз, экстракт плаценты, фагоцитоз нейтрофилов

Адрес для переписки:

Кудревич Юлия Валерьевна
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
Тел.: 8 (951) 237-77-45.
E-mail: cyton@mail.ru

Address for correspondence:

Kudrevich Yuliya V.
South Ural State Medical University
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64.
Phone: 7 (951) 237-77-45.
E-mail: cyton@mail.ru

Образец цитирования:

Ю.В. Кудревич, Е.К. Кузнецова, О.В. Щипачева,
И.И. Долгушин, О.Р. Зиганшин «Влияние гидролизата
плаценты на нейтрофильное звено системного
иммунитета при косметологических процедурах»
// Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23,
№ 3. С. 353-358.
doi: 10.46235/1028-7221-325-HPH

© Кудревич Ю.В. и соавт., 2020

For citation:

Yu.V. Kudrevich, E.K. Kuznetsova, O.V. Shchipacheva,
I.I. Dolgushin, O.R. Ziganshin "Human placenta hydrolyzate
affects neutrophils of systemic immunity during cosmetic
procedures", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 3, pp. 353-358.
doi: 10.46235/1028-7221-325-HPH

DOI: 10.46235/1028-7221-325-HPH

HUMAN PLACENTA HYDROLYZATE AFFECTS NEUTROPHILS OF SYSTEMIC IMMUNITY DURING COSMETIC PROCEDURES

Kudrevich Yu.V.^a, Kuznetsova E.K.^b, Shchipacheva O.V.^c,
Dolgushin I.I.^a, Ziganshin O.R.^a

^a South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

^b Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

^c Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract. In cosmetology, various types of procedures acting via varying mechanisms are used, including those based on rather aggressive mode of action. Few evidences have been collected so far regarding an effect of such procedures on human skin and entire body. Aim: to determine response of neutrophil arm of systemic immunity to injected placental hydrolyzate, compare effectiveness and safety of cosmetic methods affecting quality of skin layers. There were enrolled 75 healthy women subdivided into three groups with 25 subjects in each group. Patients in Group 1 underwent a course of intramuscular injections with human placental hydrolysate; Group 2 – fractional photothermolysis of facial skin layers with erbium laser; Group 3 – fractional photothermolysis procedure pre-treated with course of intramuscular injected human placental hydrolyzate. Samples of peripheral blood were collected from all patients for assessing baseline state of the immune system before interventions and on day 8, 14 and 24 after the onset. It was shown that level of neutrophil phagocytosis and neutrophil NBT-assay were most markedly changed after interventions. It was found that level of neutrophil phagocytosis and neutrophil NBT-assay were virtually decreased by 2-fold after fractional photothermolysis, but not in patients pre-treated with injected placental hydrolysate followed by fractional photothermolysis. Neutrophil phagocytosis and spontaneous neutrophil NBT-assay data in treated vs. baseline patients did not change, whereas level of induced NBT-assay was decreased, but to much lower extent compared to control group solely treated with fractional photothermolysis. Conclusions: introduction of placental hydrolyzate contributes to accelerated rehabilitation period after applying aggressive medical interventions, and prevents development of adverse events.

Keywords: fractional photothermolysis, placenta extract, neutrophil phagocytosis

Введение

Лекарственные препараты плаценты человека давно вызывают интерес у исследователей. Плацента является источником очень многих и очень активных компонентов, оказывающих положительное воздействие на регенерацию тканей, на неоангиогенез, она оказывает мощное иммуностимулирующее действие, в странах востока, таких как Япония, Корея, Китай, препараты плаценты активно применяются для лечения многих заболеваний.

Так как плацента является уникальной по своему составу и действию, она давно вызывает интерес у исследователей. Так, в 1984 году Р. Воб и соавт. опубликовали исследование на мышах, которым вводился экстракт плаценты, и были сделаны выводы о том, что изогенные продукты плаценты, как полезный физиологический материал, способны модулировать ксеногенные иммунные ответы, а также аллогенные системы [3].

Следом в 1985 году S. Uren и W. Boyle опубликовали статью, где было показано, что пла-

цента обеспечивает богатый источник класса П-положительных макрофагов [10].

В современной научной литературе есть достаточно много статей, посвященных эффектам плацентарных препаратов. Youn Son Kim и соавт. пишут об иммунорегуляторных эффектах экстракта плаценты и факторах, происходящих из плаценты, при контактном аллергическом дерматите у мышей. Авторы указывают на значительное снижение количества CD4⁺T-клеток в периферической крови, уменьшение инфильтрирующей ткани лимфоцитов, подавление тяжести процесса [6]. Подобные эффекты при контактном дерматите у мышей отмечали Jae Hyeok Neo и соавт. Они отмечают, что местное применение продуктов плаценты резко облегчало как местные, так и системные воспалительные реакции, в присутствии компонентов плаценты уровни аллерген-специфических сывороточных IgE значительно снижались. Более того, антиоксидантная активность плаценты наблюдалась как *in vitro*, так и *in vivo*, что приводило к ослаблению воспалительных реакций, а длительное лечение сильно ин-

гибировало продукцию DNCB-индуцированных активных форм кислорода (ROS) и впоследствии предотвращало окислительное расщепление гиалуроновой кислоты [5].

Многие авторы исследовали плацентарные препараты человека в лечении таких заболеваний, как артрит коленного сустава [9], острая печеночная недостаточность и воспаление ткани печени [2, 7]. Все они отмечают положительные эффекты плацентарных препаратов при лечении данных заболеваний.

Некоторые работы посвящены хроническому стрессу и синдрому хронической усталости. При этих состояниях препараты плаценты оказывают антистрессовое действие посредством регуляции синтазы оксида азота (NO) и антиоксидантной активности в мозге, что может быть полезно при лечении заболеваний, связанных со стрессом, таких как синдром хронической усталости. Также авторы демонстрируют, что плацента и ее составляющие регулируют вызванную РЕМ-усталость посредством повышения уровня иммунитета и снижения факторов, связанных с утомляемостью [4, 8].

Целью нашего исследования явилось определить реакцию нейтрофильного звена системного иммунитета на введение гидролизата плаценты, а также сравнить эффективность и безопасность косметических методов, влияющих на качество кожи.

Материалы и методы

В исследовании участвовали здоровые женщины, средний возраст составил 47 ± 5 лет. Женщины были разделены на три группы по 25 человек в каждой. Первой группе пациенток проводился курс внутримышечных инъекций гидролизата плаценты человека в мышцы лица по акупунктурным точкам в количестве 2 мл на одну процедуру 1 раз в 5 дней, всего 5 инъекций (группа «Плацента»). Второй группе проводилась процедура фракционного фототермолиза кожи лица с использованием эрбиевого лазера (Er:YAG, группа «Лазер»). Мощность лазерного излучения составила 96 Дж/см^2 , процедура выполнялась однократно под местной кремовой анестезией. Третьей группе пациенток проводилась аналогичная процедура фракционного фототермолиза, но после предварительного курса внутримышечного введения препарата гидролизата плаценты (курс гидролизата плаценты такой же как и в первой группе). Процедура фототермолиза проводилась практически сразу после последней пятой инъекции препарата.

У всех пациенток забиралась кровь из периферической вены до процедуры для оценки первоначального состояния иммунной системы

и на 8, 14 и 24 сутки после процедуры для оценки влияния косметологического воздействия на системный иммунитет. До и после процедур определялись такие показатели иммунной системы, как абсолютное содержание и процентное соотношение нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов базофилов, НСТ спонтанная и индуцированная активность нейтрофилов, интенсивность спонтанного фагоцитоза нейтрофилов, фагоцитарное число нейтрофилов, спонтанная и индуцированная активность моноцитов, фагоцитарное число моноцитов, абсолютное и относительное число ($CD3^+CD19$), ($CD3^+CD4$), ($CD3^+CD8$), иммунорегуляторный индекс T_x/T_c , абсолютное и относительное число ($CD3^+CD16^+CD56$), ($CD3^-CD16^+CD56^+$), ($CD3^-CD19^+$), также количество $CD45^+$, $CD63^+$, иммуноглобулины А, М, G, интерлейкины IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-17A, IL-18. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel, вычисляли среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m); критерии Стьюдента (t) и достоверности различий (p).

Результаты и обсуждение

На первом этапе мы оценивали только часть показателей. Так, при оценке фагоцитарной активности нейтрофилов в группе получивших процедуру фракционного фототермолиза в монотерапии и группе получивших процедуру фототермолиза после курса препарата гидролизата плаценты 112 мг/2 мл мы получили следующие данные. До процедуры активность фагоцитоза нейтрофилов составляла $54,88 \pm 6,43$. После процедуры фракционного фототермолиза, которая по сути является процедурой, в результате которой происходит контролируемая термическая травма кожи, уровень этого показателя значительно снизился и стал составлять $44,4 \pm 4,43$ (данные статистически значимые). Этот же показатель в группе, пациентки которой перед процедурой фракционного фототермолиза получили курс внутримышечного введения гидролизата плаценты 112 мг/2 мл, оказывающего системное действие, практически не изменился и составил $58,33 \pm 6,42$ (табл. 1).

Наибольшие изменения наблюдались на 8 сутки после процедуры. Эти показатели практически восстанавливались к 24 суткам после процедуры.

При оценке следующего показателя – НСТ-теста нейтрофилов – мы обнаружили подобную закономерность. Следует пояснить, что спонтанный НСТ-тест показывает выраженность базовой защитной функции иммунной системы, то есть условия, когда в организме человека нет

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АКТИВНОСТИ И ИНТЕНСИВНОСТИ ФАГОЦИТОЗА НЕЙТРОФИЛОВ

TABLE 1. COMPARATIVE ANALYSIS OF THE ACTIVITY AND INTENSITY OF PHAGOCYTOSIS OF NEUTROPHILS

	Фагоцитоз НФ Активность Phagocytosis of NPh Activity	Фагоцитоз НФ Интенсивность Phagocytosis of NPh Intensity
До процедуры Before the procedure	54,88±6,43	3,92±0,90
Лазер на 8 сутки Laser for 8 th day	44,40±4,43*	2,34±0,73*
Лазер + Плацента на 8 сутки Laser + Placenta for 8 th day	58,33±6,42	2,72±0,73*

Примечание. * р – достоверность различий между показателями рассчитана согласно параметрическому критерию Стьюдента, различия считали достоверными и статистически значимыми при $p < 0,05$.

Note. * p, significance of differences between indicators is calculated according to the parametric Student's criterion, the differences are considered reliable and statistically significant when $p < 0.05$.

ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЗНАЧЕНИЙ НСТ-ТЕСТА НЕЙТРОФИЛОВ

TABLE 2. COMPARATIVE ANALYSIS OF THE VALUES OF THE HST TEST OF NEUTROPHILS

	Спонтанный НСТ-тест НФ Активность Spontaneous NBT-assay of NPh Activity	Спонтанный НСТ-тест НФ Интенсивность Spontaneous NBT-assay of NPh Intensity	Индукцированный НСТ-тест НФ Активность Induced NBT-assay of NPh Activity	Индукцированный НСТ-тест НФ Интенсивность Induced NBT-assay of NPh Intensity
До процедуры Before the procedure	30,94±4,34	0,49±0,07	37,56±7,01	0,56±0,13
Лазер на 8 сутки Laser for 8 th day	17,36±3,98*	0,24±0,06*	24,45±2,21*	0,33±0,03*
Лазер + Плацента на 8 сутки Laser + Placenta for 8 th day	32,12±5,09	0,45±0,08	27,25±3,44	0,41±0,08

Примечание. * См. примечание к таблице 1.

Note. * As for Table 1.

чужеродных, бактериальных агентов или атипичных клеток, когда иммунная система работает в режиме иммунологического гомеостаза, индуцированный НСТ-тест – это показатель работы иммунной системы, когда ее задача защитить организм человека от патогенных агентов.

Так, активность спонтанного НСТ-теста нейтрофилов до процедуры у пациентов составляла $30,94 \pm 4,34$, после процедуры фракционного фототермолиза этот показатель значительно снизился и стал составлять $17,36 \pm 3,98$ (данные статистически значимые). В группе пациенток, которые предварительно получили курс внутримышечного введения гидролизата плаценты, этот показатель практически не изменился и составил

$32,12 \pm 5,09$. Оценивая интенсивность спонтанного НСТ-теста, мы получили аналогичные данные: до процедуры у пациентов этот показатель равнялся $0,49 \pm 0,07$, в группе фракционного фототермолиза он снизился в два раза до значения $0,24 \pm 0,06$, а в группе, получившей предварительно курс гидролизата плаценты, этот показатель не изменился по сравнению с первоначальным и составил $0,45 \pm 0,08$.

При оценке активности индуцированного НСТ-теста мы получили снижение этого показателя в обеих группах, по сравнению с группой контроля, но в группе, получавшей препарат плаценты, снижение было меньше. Так, до процедуры значение активности индуцированного

НСТ-теста было $37,56 \pm 7,01$, в группе «Лазер» он снизился до значений $24,45 \pm 2,21$, а в группе «Лазер + Плацента» он составил $27,25 \pm 3,44$. Аналогично вела себя интенсивность индуцированного НСТ-теста. До процедуры цифра была $0,56 \pm 0,13$, в группе «Лазер» показатель снизился до $0,33 \pm 0,03$, а в группе «Лазер + Плацента» он снизился до $0,41 \pm 0,08$ (табл. 2).

Обсуждение

При оценке иммунологических показателей крови наиболее выраженные изменения были в таких тестах, как: активность и интенсивность фагоцитарной активности нейтрофилов, активность и интенсивность спонтанного и индуцированного НСТ-теста нейтрофилов. По этим показателям оценивается функция нейтрофилов, а именно способность вырабатывать активные радикалы кислорода для борьбы с микробными агентами, атипичными клетками, чужеродным веществом, попавшим в организм человека, степень воспалительной реакции организма, а также оценивается способность клеток иммунной системы фагоцитировать и элиминировать из организма человека патогенных агентов, то есть оценивается выраженность защитной способности иммунной системы. Функция нейтрофилов практически сохранялась при проведении фракционного фототермолиза после предварительного внутримышечного курса экстракта плаценты, тогда как у пациентов, не получавших предварительно этот курс, функция нейтрофилов существенно снижалась. Подобные измене-

ния, касаемые индуцированного НСТ-теста, еще раз подтверждают благотворное стимулирующее влияние гидролизата плаценты, особенно перед агрессивным воздействием. Эти же выводы подтверждают литературные источники, в которых описываются положительные эффекты гидролизата плаценты 112 мг/2 мл при подготовке пациентов к пластическим операциям и более быстрый и легкий реабилитационный период после оперативного вмешательства [1].

Фракционный фототермолиз, как и любая термическая травма, вызывает снижение функции системного иммунитета, что может привести к развитию таких нежелательных явлений, как дерматит, присоединение вторичной инфекции, длительный и сложный реабилитационный период, замедленная регенерация кожи после воздействия. При предварительном курсе гидролизата плаценты изменений показателей системного иммунитета не происходит, следовательно риск развития подобных явлений значительно снижается, реабилитационный период проходит значительно легче и быстрее..

Заключение

Так как процедура фракционного фототермолиза является достаточно агрессивной, то следует проводить тщательную подготовку пациента к данной процедуре, оптимальным методом является курс внутримышечного введения гидролизата плаценты человека, который способствует более безопасному реабилитационному периоду.

Список литературы / References

1. Диброва Е.А. Применение плацентарного препарата Лаеннек для подготовки к пластической операции и реабилитации после пластической операции. Патент на изобретение № 2599034, дата регистрации 25.10.2017 г, дата публикации 10.10.2016. [Dibrova E.A. The use of the placental preparation Laennec to prepare for plastic surgery and rehabilitation after plastic surgery. Patent for invention № 2599034, registration date 10.25.2017, publication date 10.10.2016.
2. Bak D.-H., Na J., Choi M.J., Lee B.C., Oh C.T., Kim J.-Y., Han H.J., Kim M.J., Kim T.H., Kim B.J. Anti-apoptotic effects of human placental hydrolysate against hepatocyte toxicity *in vivo* and *in vitro*. *Int. J. Mol. Med.*, 2018, Vol. 42, no. 5, pp. 2569-2583.
3. Bobé P., Dorić M., Kinsky R.G., Voisin G.A. Modulation of mouse anti-SRBC antibody response by placental extracts. *Cell. Immunol.*, 1984, Vol. 89, no. 2, pp. 355-364.
4. Han N.-R., Kim K.-Y., Kim M.-J., Kim M.-H., Kim H.-M., Jeong H.-J. Porcine placenta mitigates protein-energy malnutrition-induced fatigue. *Nutrition*, 2013, Vol. 29, no. 11-12, pp. 1381-1387.
5. Heo J.H., Heo Y., Lee H.J., Kim M., Shin H.Y. Topical anti-inflammatory and anti-oxidative effects of porcine placenta extracts on 2,4-dinitrochlorobenzene-induced contact dermatitis. *Altern. Med.*, 2018, Vol. 18, no. 1, 331. doi: 10.1186/s12906-018-2396-1.
6. Kim Y.S., Park J.J., Sakoda Y., Zhao Y., Hisamichi K., Kaku T., Tamada K. Preventive and therapeutic potential of placental extract in contact hypersensitivity. *Int. Immunopharmacol.*, 2010, Vol. 10, no. 10, pp. 1177-1184.

7. Lee T.H., Park D.S., Jang J.Y., Lee I., Kim J.M., Choi G.S., Oh C.T., Kim J.Y., Han H.J., Han B.S., Joh J.W. Human Placenta hydrolysate promotes liver regeneration via activation of the cytokine/growth factor-mediated pathway and anti-oxidative effect. *Biol. Pharm. Bull.*, 2019, Vol. 42, no. 4, pp. 607-616.
8. Park H.-J., Shim H.S., Lee S., Hahm D.H., Lee H., Oh C.T., Han H.J., Ji H.J., Shim I. Anti-stress effects of human placenta extract: Possible involvement of the oxidative stress system in rats. *Altern. Med.*, 2018, Vol. 18, no. 1, 149. doi: 10.1186/s12906-018-2193-x.
9. Park K.M., Cho T.H. Therapeutic effect of acupuncture point injection with placental extract in knee osteoarthritis. *J. Integr. Med.*, 2017, Vol. 15, no. 2, pp. 135-141.
10. Uren S., Boyle W. Isolation of macrophages from human placenta. *J. Immunol. Methods*, 1985, Vol. 78, no. 1, pp. 25-34.

Авторы:

Кудревич Ю.В. — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Кузнецова Е.К. — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Щипачева О.В. — аспирант ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Долгушин И.И. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Зиганшин О.Р. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

Kudrevich Yu.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Kuznetsova E.K., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Schipacheva O.V., Postgraduate Student, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Dolgushin I.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Ziganshin O.R., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Dermatovenereology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 09.06.2020
Принята к печати 28.07.2020

Received 09.06.2020
Accepted 28.07.2020