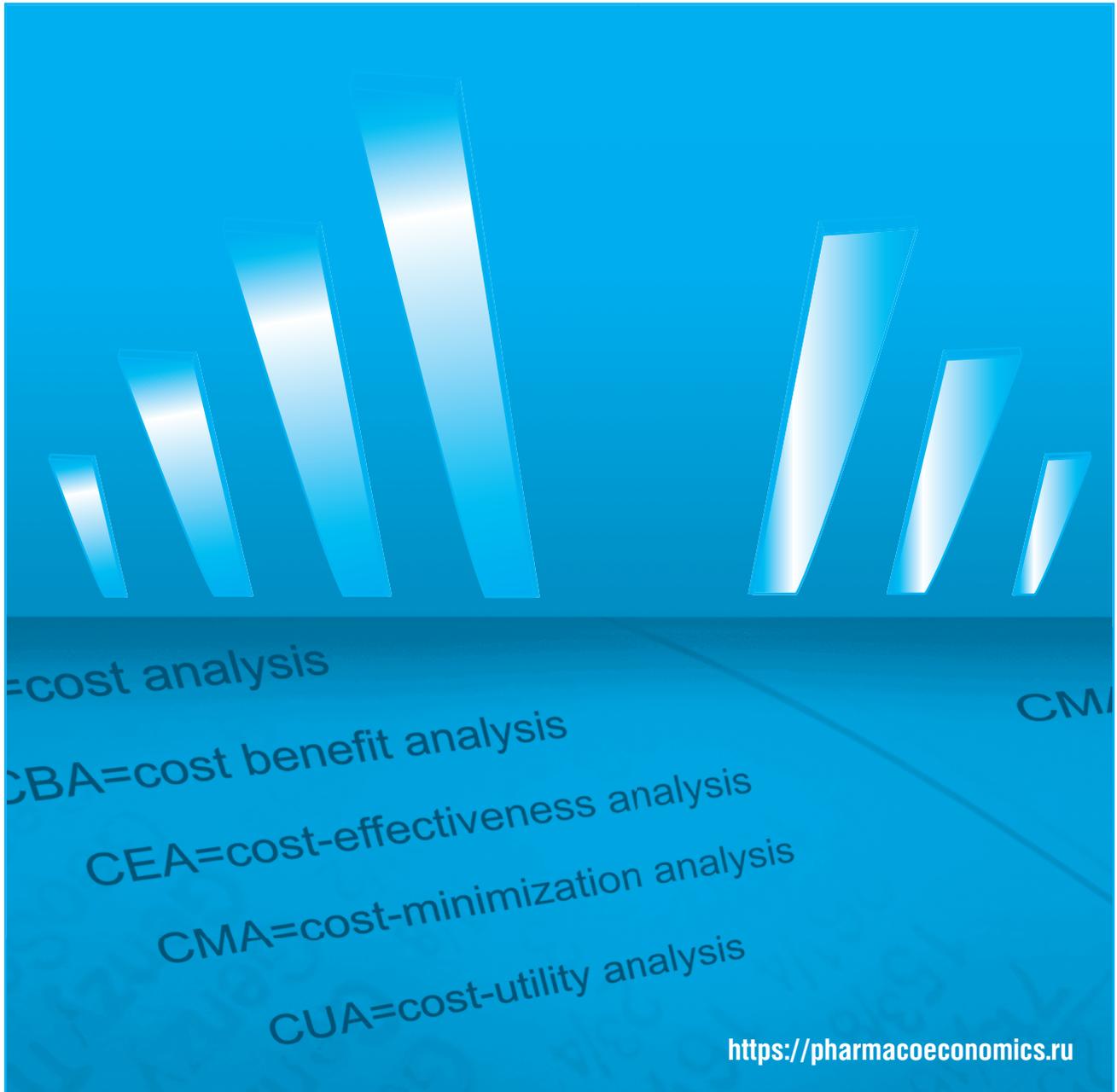


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

FARMAKO EKONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 3

№3

Том 16

2023



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.206>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Открытое контролируемое исследование клинических эффектов препарата Лаеннек® у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом или циррозом печени

М. Имавари¹, М. Нагаса², И.Ю. Торшин³, О.А. Громова³

¹ Медицинский университет Джичи, институт желудочно-кишечных заболеваний и заболеваний печени (Симоцукэ, Тотиги 329-0431, Япония)

² Японское медицинское общество клинической плацентарной медицины, клиника традиционной медицины Кичидзёдзи (1-13-6-5F Кичидзёдзи, Мусасино-си, Токио 180-0004, Япония)

³ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 211933, Россия)

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель: оценка эффективности и безопасности гидролизата плаценты человека (ГПЧ) Лаеннек® при лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в рамках клинического исследования.

Материал и методы. В исследовании приняли участие госпитализированные пациенты с НАЖБП (неалкогольный стеатогепатит, цирроз) (n=34, средний возраст 53±14 лет). В группе терапии (n=17) больные получали ГПЧ Лаеннек® (4 мл внутривенная капельная инфузия в растворе 5% глюкозы 5 раз в неделю в течение 2 нед). В контрольной группе (n=17) пациенты, госпитализированные в другие отделения клиники, не получали никакой терапии в связи с НАЖБП. Эффективность лечения оценивали через 2 и 3 нед по субъективным симптомам НАЖБП (утомляемость, анорексия, вздутие живота, запор, тошнота и боль в подреберье) и биохимическим показателям функции печени: уровням аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамил-трансферазы (ГГТ) в сыворотке крови.

Результаты. На момент начала исследования между группами не было достоверных различий в значениях исследованных показателей функции печени: уровни АСТ, АЛТ, ГГТ и др. К концу 1-й недели в группе получавших Лаеннек® зарегистрировано достоверное снижение уровней АСТ (-35 Ед/л; контроль: -8 Ед/л; p<0,001), АЛТ (-45 Ед/л; контроль: -10 Ед/л; p<0,001) и ГГТ (-23 Ед/л; контроль: -8 Ед/л; p=0,084; тренд). На момент окончания исследования (3-я неделя) снижение уровней АСТ, АЛТ и ГГТ в сторону интервала нормы было еще более выражено для всех трех биомаркеров: АСТ (-62 Ед/л; контроль: -23 Ед/л; p<0,001), АЛТ (-78 Ед/л; контроль: -20 Ед/л; p<0,001), ГГТ (-40 Ед/л; контроль: -15 Ед/л; p=0,005). Субъективная симптоматика НАЖБП достоверно улучшилась через 3 нед. Не было установлено каких-либо нежелательных эффектов при применении ГПЧ.

Заключение. Лаеннек® – эффективное и безопасное средство лечения НАЖБП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Жировая дистрофия печени, неалкогольная жировая болезнь печени, НАЖБП, полипептидная терапия, Лаеннек, биоинформатика, анализ данных.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 24.08.2023. В доработанном виде: 17.09.2023. Принята к печати: 25.09.2023. Опубликовано: 30.09.2023.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Имавари М., Нагаса М., Торшин И.Ю., Громова О.А. Открытое контролируемое исследование клинических эффектов препарата Лаеннек® у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом или циррозом печени. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2023; 16 (3): 447–455. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.206>.

An open-label, controlled trial of the clinical effects of Laennec® in patients with nonalcoholic steatohepatitis or cirrhosis

M. Imawari¹, M. Nagase², I.Yu. Torshin³, O.A. Gromova³

¹ Jichi Medical University, Institute of Gastrointestinal and Liver Diseases (Shimotsuke, Tochigi 329-0431, Japan)

² Japan Medical Society for Clinical Placental Medicine, Kichijoji Traditional Medicine Clinic (1-13-6-5F Kichijoji, Musashino-shi, Tokyo 180-0004, Japan)

³ Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119334, Russia)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

SUMMARY

Objective: to evaluate the efficacy and safety of human placenta hydrolysate (HPH) Laennec® in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a clinical trial.

Material and methods. The study involved hospitalized NAFLD patients (with non-alcoholic steatohepatitis, cirrhosis) (n=34, mean age 53±14 years). In the therapy group (n=17), patients received Laennec® HPH (4 ml intravenous drip infusion in a solution of 5% glucose 5 times a week for 2 weeks). In the control group (n=17), patients hospitalized in other departments of the clinic did not receive any therapy for NAFLD. The effectiveness of therapy was assessed after 2 and 3 weeks by subjective NAFLD symptoms (fatigue, anorexia, bloating, constipation, nausea, and pain in hypochondrium) and biochemical indicators of liver function: levels of blood serum aspartate aminotransferase (AST), alanine notransferase (ALT), gamma-glutamyltransferase (GGT).

Results. At the start of the study, there were no significant differences between the groups in the values of the studied indicators of liver function: blood levels of AST, ALT, GGT, etc. By the end of Week 1, a significant decrease in AST levels was registered in the group receiving Laennec® (–35 U/l; control: –8 U/l; p<0.001), ALT (–45 U/l; control: –10 U/l; p<0.001), and GGT (–23 U/l; control: –8 U/l; p=0.084; trend). At the end of the study (Week 3), the decrease in AST, ALT and GGT levels towards the normal range was even more pronounced for all three biomarkers: AST (–62 U/l; control: –23 U/l; p<0.001), ALT (–78 U/l; control: –20 U/l; p<0.001), GGT (–40 U/l; control: –15 U/l; p=0.005). Subjective NAFLD symptoms significantly improved after 3 weeks. No adverse effects were identified with the use of HPH.

Conclusion. Laennec® is an effective and safe treatment for NAFLD.

KEYWORDS

Fatty liver, nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD, polypeptide therapy, Laennec, bioinformatics, data analysis.

ARTICLE INFORMATION

Received: 24.08.2023. **Revision received:** 17.09.2023. **Accepted:** 25.09.2023. **Published:** 30.09.2023.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Imawari M., Nagase M., Torshin I.Yu., Gromova O.A. An open-label, controlled trial of the clinical effects of Laennec® in patients with nonalcoholic steatohepatitis or cirrhosis. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoecconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (3): 447–455 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.206>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является основной причиной цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1]. Метаанализ 86 исследований с участием 8 515 431 пациента с НАЖБП из 22 стран подтвердил, что риск НАЖБП увеличивается с возрастом. В частности, возрастной группе 70–79 лет соответствует самая высокая распространенность НАЖБП (34%) по сравнению с другими возрастными группами (60–69 лет – 29%, 50–59 лет – 27%, 40–49 лет – 26,5%, 30–39 лет – 22%). Наибольшая распространенность НАЖБП отмечается на Ближнем Востоке и в Южной Америке, а наименьшая – в странах Африки [2].

Эпидемиологические исследования показали высокую заболеваемость НАЖБП в отдельных регионах России. Например, при анализе 50 145 пациентов доля больных НАЖБП, первично или повторно обратившихся в амбулаторные лечебно-профилакти-

ческие учреждения, составила 37% по стране в целом [3] и 57% в Новосибирске (n=3220) [4].

В Японии резкий рост распространенности НАЖБП (в 2–2,4 раза) отмечен в последнюю декаду XX века: в начале 1990-х гг. заболеваемость составляла всего 12,6–12,9%, а к началу 2000-х гг. НАЖБП затронула уже 24,6% населения. Основными причинами столь значительного повышения показателей стали распространение так называемого западного типа питания, не свойственного японским традициям (расширение сетей типа «фастфуд»), увеличение потребления высококалорийных искусственных напитков, алкогольных напитков и усиление воздействия других факторов «западного влияния» (гиподинамия и т.д.). Несмотря на относительную стабилизацию ситуации к настоящему времени (не более 35% населения в 2019 г.), в Японии по-прежнему актуальна разработка эффективных стратегий профилактики и лечения данного заболевания. Наиболее важной стратегией

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) соответствует повреждениям печени в результате воспаления и фиброза (неалкогольный стеатогепатит, цирроз)
- ▶ При НАЖБП концентрации аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в плазме крови возрастают в 2–7 раз
- ▶ Гидролизаты плаценты человека (ГПЧ) отличаются выраженным гепатопротекторным действием

Что нового дает статья?

- ▶ Показано, что применение ГПЧ Лаеннек® уже к концу 1-й недели приводит к нормализации уровней АСТ, АЛТ, ГГТ
- ▶ Субъективная симптоматика НАЖБП достоверно улучшилась через 3 нед применения ГПЧ Лаеннек®. Нежелательных явлений, связанных с использованием препарата, не отмечено

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Эффективность и безопасность терапии НАЖБП посредством ГПЧ Лаеннек® позволяет использовать данный препарат в качестве монотерапии

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) corresponds to liver damage due to inflammation and fibrosis (nonalcoholic steatohepatitis, cirrhosis)
- ▶ In NAFLD, the blood serum concentrations of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyltransferase (GGT) increase by 2–7 times
- ▶ Human placenta hydrolysates (HPH) have a pronounced hepatoprotective effect

What are the new findings?

- ▶ It was shown that the use of Laennec® by the end of the first week led to normalization of AST, ALT, GGT levels
- ▶ Subjective symptoms of NAFLD significantly improved after 3 weeks of using Laennec® HPH. There were no recorded adverse events associated with the use of the drug

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The efficacy and safety of therapy for NAFLD with Laennec® HPH allows to use this drug as monotherapy

профилактики прогрессирования НАЖБП до фибротической стадии является, конечно же, изменение образа жизни и возврат к традиционным ценностям в питании [5].

На данный момент в Японии нет повсеместно одобренной терапии НАЖБП. В доклинических испытаниях фармакологических кандидатов особое внимание уделяют сочетанию НАЖБП с диабетом, нарушениям метаболизма липидов и воспалению. Например, механизм действия эксенатида в смягчении клинического течения НАЖБП объясняется подавлением пироптоза [6]. Несколько препаратов находятся на III–IV стадиях разработки (например, IV фазу исследований проходят орлистат, урсодезоксихолевая кислота, лираглутид, пиоглиттазон) [7].

НАЖБП связана с дислипидемией, инсулинорезистентностью и ожирением, вызывающим жировую дистрофию печени. «Стертая» клиническая манифестация НАЖБП, особенно на начальных стадиях, часто приводит к диагностике заболевания на поздних стадиях (фиброз, цирроз печени). Сложная патофизиология и существенная гетерогенность фенотипов пациентов с НАЖБП обуславливают необходимость комплексного лечения и использования комбинированных подходов к терапии.

Препарат Лаеннек® (Japan Bioproducts, Япония), изготовляемый на основе гидролизата плаценты человека (ГПЧ) и содержащий тысячи биологически активных олигопептидов, является весьма перспективным средством для терапии НАЖБП и заболеваний других внутренних органов, вирусных и бактериальных инфекций [8]. Пептиды в составе ГПЧ Лаеннек®:

- поддерживают инозитолфосфат-зависимые сигнальные пути регенерации гепатоцитов;
- активируют целевые белки RARA, AMPK;
- ингибируют целевые белки Notch1, GSK-3, PAK1 и TLR4.

Все это способствует проявлению комплексного фармакологического действия (противовоспалительные, антифибротические, вазодилататорные, антиатеросклеротические и антидиабетические эффекты), важного для терапии НАЖБП [9]. Поэтому актуальным является тестирование гипотезы об эффективности препарата Лаеннек® у пациентов с НАЖБП.

Цель – оценка эффективности и безопасности ГПЧ Лаеннек® при лечении НАЖБП в рамках клинического исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Пациенты с диагнозом НАЖБП (n=34), госпитализированные на медицинский факультет университета Сева II и в больницу Кохсей (г. Агео, префектура Сайтама, Япония), были включены в предварительное наблюдение без изменения назначений препаратов, которые использовались ранее. Средний возраст пациентов составил 53±14 лет.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Использовали следующие критерии включения:

- возраст на момент регистрации в исследовании 18 лет или старше;
- диагноз НАЖБП (неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), цирроз) согласно клиническим рекомендациям [3, 10, 11];
- расхождение уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в сыворотке крови в день поступления и на 2-й день пребывания в госпитале менее 10%.

Критерии исключения:

- вирусный гепатит или другие инфекции, гепатоцеллюлярная карцинома, метаболические нарушения, тяжелая дисфункция почек, тяжелое респираторное заболевание, заболевания сердечно-сосудистой системы;
- прием пациентом стероидов, иммунодепрессантов, противовирусных препаратов;
- лекарственная аллергия, в т.ч. на изучаемый препарат или на любой экспериментальный белковый препарат животного происхождения.

Группы пациентов / Patient groups

Пациенты были разделены на две группы (группы терапии и контроля), в каждую из которых вошло по 17 человек с НАЖБП – 12 с НАСГ и 5 с циррозом печени. В группе терапии больные получали Лаеннек® в течение 2 нед. Пациенты контрольной группы, поступившие в госпиталь в кардиологическое или пульмонологическое отделение для обследования по

поводу других хронических неинфекционных заболеваний, не получали Лаеннек®.

Способ применения препарата / Method of drug application

В исследовании применялся стандартный курс ГПЧ Лаеннек®, рекомендуемый производителем (всего 20 ампул, т.е. 40 мл на курс). Пациенты группы терапии ежедневно (5 раз в неделю) в течение 2 нед получали инфузию препарата Лаеннек®: две ампулы (4 мл) препарата смешивались с 500 мл 5% раствора глюкозы, весь объем раствора вводился путем внутривенной капельной инфузии через локтевую вену в течение 1,5–2 ч. Затем больные наблюдались в течение еще 1 нед.

Сбор и анализ данных / Data collection and analysis

В течение всего периода исследования (3 нед) в конце каждой недели проводился осмотр и опрос пациентов врачом для установления субъективных и объективных симптомов заболевания, собирались образцы крови и проводились биохимические анализы, включая функциональные тесты печени.

На каждой неделе измерялись 9 биохимических показателей: уровни в сыворотке крови АСТ (Ед/л), АЛТ (Ед/л), ГГТ (Ед/л), щелочной фосфатазы (ЩФ, Ед/л), общего билирубина (мг/дл), альбумина (г/дл, %), общего белка (г/дл), общего холестерина (мг/дл).

Также изучались побочные реакции на терапию. Общее состояние пациента определялось врачом посредством всесторонней оценки улучшения как показателей биохимических тестов функции печени, так и субъективных/объективных симптомов. Степень улучшения функций печени и субъективных/объективных симптомов оценивалась по 5-балльной шкале для каждого испытуемого путем сравнения балльных оценок состояния больного до и после лечения. В соответствии с изменениями баллов пациентов разделяли на пять групп:

- значительное улучшение (повышение оценки более чем на 2 балла);
- улучшение (повышение оценки на 2 балла);
- небольшое улучшение (повышение оценки на 1 балл);
- без изменений (изменение 0 баллов);
- ухудшение (снижение оценки на 1 балл и более).

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическая обработка данных включала расчеты средних значений и стандартных отклонений исследованных параметров состояния пациентов. Статистическую значимость различий в значениях показателей в динамике лечения и между группами оценивали посредством парного t-теста, теста Фишера и теста Вил-

коксона. Рассчитывали значения отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Этические аспекты / Ethical aspects

Клиническое исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, Бразилия, 2013 г.), а также с правилами и этическими стандартами министерства здравоохранения Японии. Процедуры и биохимические тесты, использованные в исследовании, не отличались от общепринятых. Пациенты с диагнозом НАЖБП, соответствовавшие критериям включения и пожелавшие принять участие в исследовании, заполнили форму об информированном согласии.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Оценка безопасности / Safety assessment

Во время исследования ни у одного испытуемого группы терапии не было зарегистрировано нежелательных явлений, включая побочные реакции на лекарственные препараты, ни один пациент не прекратил прием препарата Лаеннек® и не выбыл из исследования.

Биохимические показатели / Biochemical indicators

В группе пациентов, получавших инфузии ГПЧ Лаеннек®, уже после 1-й недели терапии существенно улучшались значения 3 из 9 биохимических показателей состояния: АСТ, АЛТ и ГГТ. При этом достоверное улучшение наблюдалось и в динамике лечения (табл. 1–3), и при сравнении с контролем (рис. 1).

На 3-й неделе уровни ЩФ продемонстрировали умеренную тенденцию к улучшению ($0,05 < p < 0,10$). Известно, что повышение концентрации ЩФ ассоциировано с поражением печени и желчевыводящих путей, в т.ч. вследствие желчнокаменной болезни, цирроза печени и гепатитов различного генеза. Поэтому снижение ЩФ у пациентов с НАЖБП соответствует улучшению функции печени.

Такие параметры, как уровни общего билирубина, альбумина, общего холестерина, общего белка, соотношение сывороточных белков и активность холинэстеразы, находились в пределах нормы в течение всего периода исследования (рис. 2).

При сравнении данных по пациентам, проходившим курс терапии препаратом Лаеннек®, с данными группы контроля на момент начала исследования не обнаружено достоверных различий в значениях показателей функции печени (АСТ, АЛТ, ГГТ). Уже к концу 1-й недели в группе терапии зарегистрировано достоверное снижение уровней АСТ (-35 Ед/л; контроль: -8 Ед/л; $p < 0,001$), АЛТ

Таблица 1. Значения биохимических показателей в динамике лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с помощью препарата Лаеннек® (1-я неделя наблюдения), Ед/л

Table 1. Values of biochemical indicators in the dynamics of treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease using Laennec® (Week 1), U/l

Показатель / Indicator	Среднее значение / Mean value			t-значение / t-value	p-значение / p-value
	До / Before	После / After	Разница / Difference		
АСТ / AST	102,46	67,88	34,58	2,9796	0,01 < p < 0,05
АЛТ / ALT	130,23	84,82	45,41	2,7708	0,01 < p < 0,05
ГГТ / GGT	103,31	89,46	13,85	2,2627	0,01 < p < 0,05
ЩФ / ALP	4,25	4,01	0,24	1,4446	> 0,10

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза.

Note. AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase; GGT – gamma-glutamyltransferase; ALP – alkaline phosphatase.

Таблица 2. Значения биохимических показателей в динамике лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с помощью препарата Лаеннек® (2-я неделя наблюдения), Ед/л

Table 2. Values of biochemical indicators in the dynamics of treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease using Laennec® (Week 2), U/l

Показатель / Indicator	Среднее значение / Mean value			t-значение / t-value	p-значение / p-value
	До / Before	После / After	Разница / Difference		
АСТ / AST	110,71	72,72	37,99	3,0880	<0,01
АЛТ / ALT	153,53	89,32	64,21	3,0145	<0,01
ГГТ / GGT	91,25	71,75	19,50	3,5391	<0,01
ЩФ / ALP	3,88	3,69	0,19	1,1957	>0,10

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза.

Note. AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase; GGT – gamma-glutamyltransferase; ALP – alkaline phosphatase.

Таблица 3. Значения биохимических показателей после лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с помощью препарата Лаеннек® (3-я неделя наблюдения)

Table 3. Values of biochemical indicators after treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease using Laennec® (Week 3), U/l

Показатель / Indicator	Среднее значение / Mean value			t-значение / t-value	p-значение / p-value
	До / Before	После / After	Разница / Difference		
АСТ, Ед/л // AST, U/l	102,67	41,17	61,50	3,2363	0,01<p<0,05
АЛТ, Ед/л // ALT, U/l	143,17	52,00	91,17	3,0147	0,01<p<0,05
ГГТ, Ед/л // GGT, U/l	104,33	63,33	41,00	4,0837	<0,01
ЩФ, Ед/л // ALP, U/l	4,62	4,10	0,52	2,4192	Тренд
Билирубин общий, мг/дл // Total bilirubin, mg/dl	1,00	0,88	0,12	1,1508	>0,10

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза.

Note. AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase; GGT – gamma-glutamyltransferase; ALP – alkaline phosphatase.

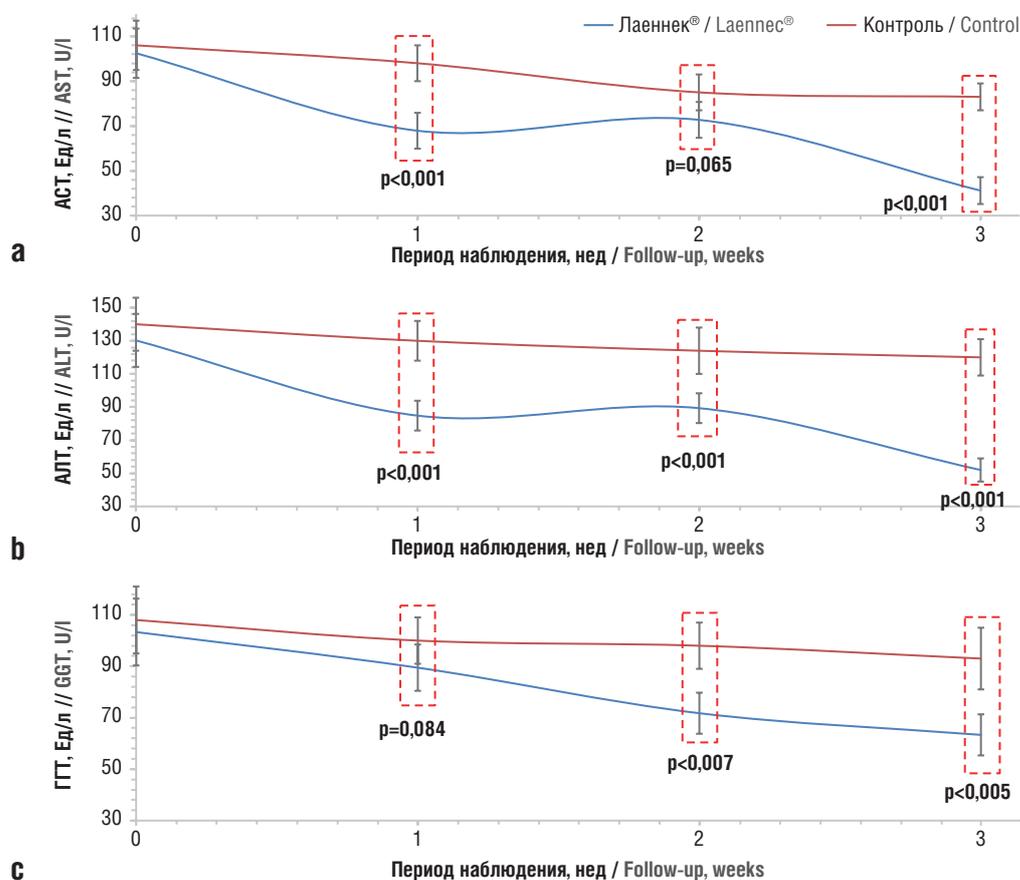


Рисунок 1. Динамика изменения уровней биомаркеров состояния печени в группе на курсовом лечении препаратом Лаеннек® в сравнении с контролем: а – аспаратаминотрансфераза (АСТ); б – аланинаминотрансфераза (АЛТ); с – гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ)

Figure 1. Dynamics of changes in the levels of liver biomarkers in the group of Laennec® course treatment compared to the control: a – aspartate aminotransferase (AST); b – alanine aminotransferase (ALT); c – gamma-glutamyltransferase (GGT)

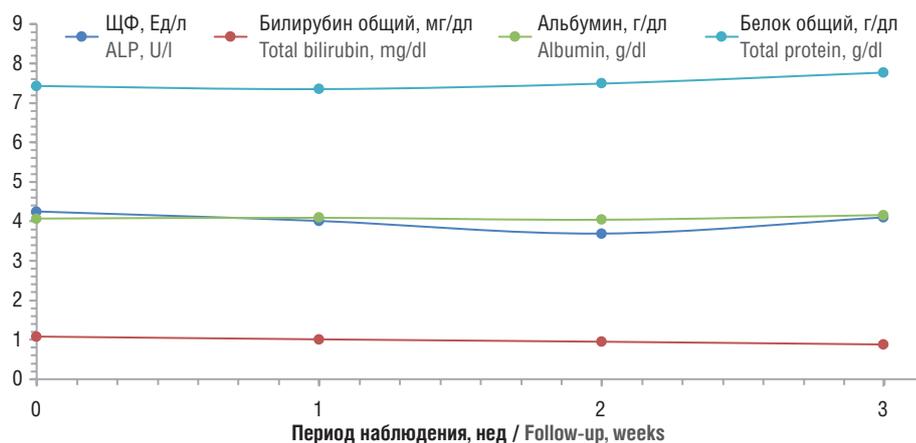


Рисунок 2. Динамика значений концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина, общего белка и альбумина в крови на фоне применения препарата Лаеннек®

Figure 2. Dynamics of alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin, total protein and albumin blood concentrations due to Laennec® administration

(–45 Ед/л; контроль: –10 Ед/л; $p < 0,001$) и ГГТ (–23 Ед/л; контроль: –8 Ед/л; $p = 0,084$; тренд) (см. рис. 1).

На момент окончания исследования (3-я неделя) снижение уровней АЛТ, АСТ и ГГТ в сторону интервала нормы было еще более выражено для всех трех биомаркеров: АСТ (–62 Ед/л; контроль: –23 Ед/л; $p < 0,001$), АЛТ (–78 Ед/л; контроль: –20 Ед/л; $p < 0,001$) и ГГТ (–40 Ед/л; контроль: –15 Ед/л; $p = 0,005$) (см. рис. 1) на фоне отсутствия существенной динамики других биохимических показателей (см. рис. 2).

Субъективные/объективные симптомы // Subjective/objective symptoms

В группе проходивших лечение ГПЧ Лаеннек® ($n = 17$) утомляемость наблюдалась у 7 пациентов, анорексия и вздутие живота – у 2, запор, тошнота и боль в подреберье – у 1. Все эти симптомы уменьшились через 2 нед терапии (табл. 4).

Ни у одного из 4 больных с гепатомегалией после 2 нед лечения ГПЧ Лаеннек® не было зарегистрировано достоверного уменьшения размеров печени. Наблюдалось улучшение у 2 пациентов

Таблица 4. Результаты субъективных/объективных исследований после 2-й недели терапии препаратом Лаеннек®

Table 4. Results of subjective/objective examinations after Week 2 of Laennec® therapy

Симптом / Symptom	Число пациентов, n / Number of patients, n			
	Улучшение / Improvement	Небольшое улучшение / Slight improvement	Без изменений / No changes	Ухудшение / Worsening
<i>Субъективные симптомы / Subjective symptoms</i>				
Утомляемость / Fatigue	2	5	0	0
Анорексия / Anorexia	0	2	0	0
Вздутие живота / Abdominal bloating	1	1	0	0
Запор / Constipation	0	1	0	0
Тошнота / Nausea	0	1	0	0
Боль в подреберье / Pain in hypochondrium	0	1	0	0
<i>Объективные наблюдения / Objective observation</i>				
Гепатомегалия / Hepatomegaly	0	0	4	0
Болезненность печени / Liver pain	0	2	1	0
Желтуха / Jaundice	0	0	1	0
Асцит / Ascites	1	0	0	0
Отек / Edema	1	0	0	0
Нарушение сознания / Consciousness impairment	0	1	0	0

Примечание. Под «улучшением» понимается повышение оценки на 2 балла и более по 5-балльной шкале, «небольшое улучшение» – повышение на 1 балл, «ухудшение» – снижение оценки на 1 балл и более.

Note. “Improvement” is defined as an increase by 2 or more points on a 5-point scale, “slight improvement” – an increase by 1 point, and “worsening” – a decrease by 1 point or more.

с болезненностью печени и у 1 больного с асцитом, отеками и нарушением сознания. У последнего отмечено заметное уменьшение асцита, и состояние улучшилось до такого уровня, что пациенту больше не требовалось принимать ранее применявшееся мочегонное средство.

Оценка общего улучшения состояния / Assessment of overall improvement

Общее улучшение состояния пациентов оценивалось баллами от 1 до 5 на основании изменений уровней биомаркеров функций печени и выраженности субъективных/объективных симптомов. Распределение больных по категориям, соответствующим изменениям значений 5-балльной оценки, приведено в таблице 4.

Только у 1 пациентки 55 лет с циррозом печени наблюдалось отсутствие снижения концентраций АСТ и АЛТ: повышение уровня трансаминаз не удалось преодолеть даже после продолжения лечения, хотя симптоматика и самочувствие больной улучшились.

Отсутствие изменений уровней АСТ и АЛТ и/или симптоматики отмечено в целом у 4 больных. В результате разные степени улучшения (+1, +2, +3 балла) наблюдались у 13 пациентов в группе получавших инфузии ГПЧ, так что эффективность терапии составила 76,4% в группе терапии и только 12% (2 человека) в контроле (ОШ 24,4; 95% ДИ 3,8–155,5; $p=0,000145$).

При стратификации по стадиям НАЖБП (НАСГ / цирроз печени) или по учреждениям (медицинский факультет университета Сева II / больница Кохсей) не было отмечено статистически значимых различий в отношении функциональных тестов печени или субъективных/объективных симптомов. Это свидетельствует об отсутствии различий в клинических эффектах или безопасности применения препарата в зависимости от заболевания или учреждения.

Таким образом, ежедневные внутривенные капельные инфузии ГПЧ Лаеннек® (5 раз в неделю в течение 2 нед) способствовали быстрому улучшению биохимических маркеров функции печени и субъективной симптоматики НАЖБП, в т.ч. у всех пациентов с циррозом печени. Не отмечено каких-либо проблем с безопасностью, включая неблагоприятные изменения уровней других биохимических показателей и возникновение побочных лекарственных реакций. Показатель эффективности в нашем исследовании, основанный на общей оценке состояния пациента по 5-балльной шкале, составил 76,4%, при этом статистически значимой разницы в эффективности между НАСГ и циррозом печени не было. Шансы улучшения состояния пациентов в результате применения курсового лечения препаратом Лаеннек® были в 24 раза выше, чем шансы спонтанной ремиссии НАЖБП в контроле (ОШ 24,4; 95% ДИ 3,8–155,5).

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

В терапии НАЖБП рекомендуется применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), витамина Е, S-аденозилметионина (адеметионина) [12]. Пациентам с НАЖБП и нарушениями углеводного обмена назначают прием агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 [13] и тиазолидиндионов (антидиабетических препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, – пиоглитазон и др.) [14]. Пациентам с НАЖБП и дислипидемией рекомендуется прием полиненасыщенных жирных кислот омега-3 для уменьшения стеатоза печени и нормализации показателей липидного профиля [15]. Каждый из этих препаратов характеризуется определенными особенностями режима применения.

Например, использование УДХК подразумевает длительный прием *per os* (12–24 мес). При монотерапии УДХК в дозе 12–15 мг/кг/сут на протяжении 2 лет достигается снижение активности АЛТ по сравнению с плацебо [12]. Применение УДХК в составе комбинированной терапии с витамином Е, фосфатидилхолином и другими препаратами на протяжении 24 мес приводит к улучшению функции печени, в ряде случаев – уменьшению признаков воспаления и стеатоза по данным гистологического исследования [16]. При условии выполнения рекомендаций по модификации образа жизни и диеты прием УДХК (15 мг/кг/сут) приводил к значимому снижению АЛТ, АСТ, ГГТ и индекса стеатоза FLI через 24 нед [17]. Метаанализ подтвердил, что использование УДХК способствует снижению уровней АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ и билирубина [18] при приеме в течение 12 мес и более.

Терапия витамином Е даже в высоких (терапевтических) дозах (800 МЕ/сут и выше) также требует длительного курса лечения (20–24 мес). Например, при применении в течение 22 мес витамин Е по эффективности превосходил плацебо у пациентов с НАСГ в отношении влияния на стеатоз, воспаление и баллонную дистрофию, но не оказывал значимого воздействия на фиброз [19]. У больных с НАСГ и сахарным диабетом 2-го типа комбинированная терапия витамином Е (800 МЕ/сут) и пиоглитазоном (45 мг/сут) в течение 18 мес оказывала эффект на гистологическую активность заболевания, но влияния на фиброз не отмечено [20].

В нашем исследовании уже к концу 1-й (!) недели терапии в группе получавших Лаеннек® зарегистрировано существенное снижение уровней АСТ (–35 Ед/л), АЛТ (–45 Ед/л) и ГГТ (–23 Ед/л), а через 3 нед результаты были еще более выраженными.

Сравнимые по скорости наступления эффекта наблюдения отмечены для терапии НАЖБП посредством S-аденозилметионина (адеметионина), который, являясь центральным субстратом переноса метильных групп в метаболизме фолатов, выступает в роли основного донатора метиловой группы при метилировании ДНК, биосинтезе компонентов клеточных мембран, гормонов, нейромедиаторов и т.д. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациенты с холестазом получали S-аденозилметионин внутривенно в дозе 800 мг на протяжении 2 нед, затем продолжили прием препарата перорально в дозе 1600 мг в течение 8 нед. При сравнении с контролем в группе приема S-аденозилметионина наблюдалось значительное снижение уровней общего и конъюгированного билирубина, АЛТ, АСТ и ГГТ [21].

По сравнению с данными исследования [21] в настоящей работе отмечено более значительное изменение концентраций ГГТ в динамике терапии. Так, в указанном исследовании снижение уровня ГГТ составило всего –7 Ед/л при вычитании эффекта плацебо. По полученным нами результатам при вычитании эффекта плацебо наблюдался в 3 раза более выраженный эффект (–25 Ед/л).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Терапия НАЖБП, затрагивающей существенную долю населения, актуальна для населения и России, и Японии. Пептидный препарат Лаеннек®, представляющий собой стандартизированный ГПЧ, оказывает полимодальное действие на регенерацию структуры и функции печени.

В работе представлены результаты открытого контролируемого исследования группы пациентов, госпитализированных с НАСГ или циррозом печени (что соответствует среднему и тяжелому течению НАЖБП). На момент начала исследования между группами

терапии и контроля не было установлено достоверных различий в значениях показателей функции печени (АСТ, АЛТ, ГГТ и др.).

Субъективная симптоматика НАЖБП (утомляемость, анорексия, вздутие живота, запор, тошнота и боль в подреберье) улучшилась через 2–3 нед наблюдения. Однако уже к концу 1-й недели в группе получавших Лаеннек® зарегистрировано досто-

верное снижение уровней АСТ, АЛТ и ГГТ. На момент окончания исследования (3-я неделя) снижение концентраций в сторону интервала нормы было еще более выражено для всех трех биомаркеров. Нежелательных явлений зарегистрировано не было. Таким образом, ГПЧ Лаеннек® является эффективным и безопасным средством лечения НАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА:

- Powell E.E., Wong V.W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021; 397 (10290): 2212–24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3).
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64 (1): 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 25 (6): 31–41.
- Цуканов В.В., Юркина А.С., Ушакова Т.А., Блинов Д.В. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Новосибирске (Сибирский федеральный округ): региональные данные открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016; 9 (2): 17–27. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2016.9.2.017-027>.
- Eguchi Y., Wong G., Lee E.I., et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in Japan: a focused literature review. *JGH Open*. 2020; 4 (5): 808–17. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12349>.
- Liu Y., Wang D.W., Wang D., et al. Exenatide attenuates non-alcoholic steatohepatitis by inhibiting the pyroptosis signaling pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 663039. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.663039>.
- Xu X., Poulsen K.L., Wu L., et al. Targeted therapeutics and novel signaling pathways in non-alcohol-associated fatty liver/steatohepatitis (NAFL/NASH). *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7 (1): 287. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01119-3>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Максимов В.А. Гидролизаты плаценты человека: от В.П. Филатова до наших дней. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (3): 434–41. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201408>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Тихонова О.В., Згода В.Г. Гепатопротекторные пептиды препарата Лаеннек. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 203 (7): 21–30. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-21-30>.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64 (6): 1388–402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.

REFERENCES:

- Powell E.E., Wong V.W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021; 397 (10290): 2212–24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3).
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64 (1): 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.

- Никонов Е.Л., Аксенов В.А. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Профилактическая медицина*. 2018; 21 (3): 62–9. <https://doi.org/10.17116/profmed201831262>.
- Клинические рекомендации «Неалкогольная жировая болезнь печени» (проект). 2022. URL: <https://rsls.ru/files/PR2022.pdf> (дата обращения 10.08.2023).
- Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021; 384 (12): 1113–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>.
- Cusi K., Orsak B., Bril F., et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016; 165 (5): 305–15. <https://doi.org/10.7326/M15-1774>.
- Lee C.H., Fu Y., Yang S.J., Chi C.C. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on non-alcoholic fatty liver: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020; 12 (9): 2769. <https://doi.org/10.3390/nu12092769>.
- Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F., et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013; 23 (13): 140. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-140>.
- Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021; 27 (10): 959–75. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i10.959>.
- Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2020; 86 (8): 1476–88. <https://doi.org/10.1111/bcp.14311>.
- Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362 (18): 1675–85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>.
- Bril F., Biernacki D.M., Kalavalapalli S., et al. Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2019; 42 (8): 1481–8. <https://doi.org/10.2337/dc19-0167>.
- Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C., et al. Multicentre double-blind placebo-controlled study of intravenous and oral S-adenosyl-L-methionine (SAME) in cholestatic patients with liver disease. *Drug Invest*. 1994; 24: 90–100. <https://doi.org/10.1007/BF03258369>.

- Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015; 25 (6): 31–41 (in Russ.).
- Tsukanov V.V., Yurkina A.S., Ushakova T.A., Blinov D.V. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Novosibirsk (Siberian Federal District): regional data of open multicenter prospective

- study DIREG 2. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2016; 9 (2): 17–27 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2016.9.2.017-027>.
5. Eguchi Y., Wong G., Lee E.I., et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in Japan: a focused literature review. *JGH Open*. 2020; 4 (5): 808–17. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12349>.
6. Liu Y., Wang D.W., Wang D., et al. Exenatide attenuates non-alcoholic steatohepatitis by inhibiting the pyroptosis signaling pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 663039. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.663039>.
7. Xu X., Poulsen K.L., Wu L., et al. Targeted therapeutics and novel signaling pathways in non-alcohol-associated fatty liver/steatohepatitis (NAFL/NASH). *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7 (1): 287. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01119-3>.
8. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G., Maksimov V.A. Human placenta hydrolysates: from V.P. Filatov to the present day. *Therapeutic Archive*. 2022; 94 (3): 434–41 (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201408>.
9. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zgoda V.G., Tikhonova O.V. Hepatoprotective peptides of the drug Laennec. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; 203 (7): 21–30 (in Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-21-30>.
10. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64 (6): 1388–402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
11. Nikonov E.L., Aksenov V.A. Current approaches to diagnosing and treating nonalcoholic fatty liver disease. *Profilakticheskaya meditsina / Preventive Medicine*. 2018; 21 (3): 62–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed201831262>.
12. Clinical guidelines “Non-alcoholic fatty liver disease” (project). 2022. Available at: <https://rsls.ru/files/PR2022.pdf> (in Russ.) (accessed 10.08.2023).
13. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021; 384 (12): 1113–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>.
14. Cusi K., Orsak B., Bril F., et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016; 165 (5): 305–15. <https://doi.org/10.7326/M15-1774>.
15. Lee C.H., Fu Y., Yang S.J., Chi C.C. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on non-alcoholic fatty liver: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020; 12 (9): 2769. <https://doi.org/10.3390/nu12092769>.
16. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F., et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013; 23 (13): 140. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-140>.
17. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021; 27 (10): 959–75. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i10.959>.
18. Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2020; 86 (8): 1476–88. <https://doi.org/10.1111/bcp.14311>.
19. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362 (18): 1675–85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>.
20. Bril F., Biernacki D.M., Kalavalapalli S., et al. Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2019; 42 (8): 1481–8. <https://doi.org/10.2337/dc19-0167>.
21. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C., et al. Multicentre double-blind placebo-controlled study of intravenous and oral S-adenosyl-L-methionine (SAMe) in cholestatic patients with liver disease. *Drug Invest*. 1994; 24: 90–100. <https://doi.org/10.1007/BF03258369>.

Сведения об авторах

Имавари Митио – доктор философии, директор Института желудочно-кишечных заболеваний и заболеваний печени, больница общего профиля Син-Юригаока, Медицинский университет Дзичи (Симоцукэ, Тотиги, Япония). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9241-3790>.

Нагасе Махико – доктор философии, президент Японского медицинского общества клинической плацентарной медицины и клиники традиционной медицины Кичидзедзи (Мусасино-си, Токио, Япония). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2550-0146>; Scopus Author ID: 7102421492.

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

About the authors

Michio Imawari – MD, PhD, Director, Institute of Gastrointestinal and Liver Diseases, Shin-Yurigaoka General Hospital, Jichi Medical University (Shimotsuke-shi, Tochigi, Japan). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9241-3790>.

Mahiko Nagase – MD, PhD, President, Japan Medical Society for Clinical Placental Medicine and Kichijoji Traditional Medicine Clinic (Musashino-shi, Tokyo, Japan). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2550-0146>; Scopus Author ID: 7102421492.

Ivan Yu. Torshin – PhD (Phys. Math.), PhD (Chem.), Senior Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; RSCI SPIN-code: 1375-1114.

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Leading Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; RSCI SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.