

УДК 616-092+612.75+616.71-001.5-089.84 (23.07) (575.2) (04)

**ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДОВ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ
НА ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ ЖЕНЩИН,
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ**

И.А. Рачков – соискатель,

Л.Д. Рыбалкина – докт. мед. наук, проф.,

Ж.Ж. Бектуров – клинический ординатор НХЦ

The content of LH, progesterone, prolactin, FSH, and estradiol in 30 female rabbits on the 15th day of intramuscular introduction of 4 peptide fractions isolated from the gall-bladder of women with cholecystitis after laparoscopic cholecystectomy was studied.

Гормональные нарушения у женщин по своей частоте [1, 2], продолжительности и тяжести [3, 4] занимают одно из первых мест среди гинекологических заболеваний [5, 6]. Они возникают в молодом возрасте [7, 8] и часто принимают затяжной характер, надолго лишая женщину трудоспособности [9, 10], и являются одной из основных причин нарушений у них генеративной функции [11, 12].

В последние годы клиницистами отмечены взаимосвязи между заболеваниями печени [13, 14] и желчевыводящих путей [15] и нарушениями менструальной функции у женщин [16]. В современной литературе это объясняется нарушениями обменных функций печени [17], нарушениями пищеварения, всасывания холестерина в кишечнике [18], синтеза [19] и метаболизма женских половых гормонов. Вместе с тем в 2000 г. из удаленных воспаленных желчных пузырей женщин, больных холециститами, методом уксуснокислой экстракции выделены специфические гуморальные факторы [20].

Целью исследования явилось изучение в эксперименте на кроликах влияния на уровень женских половых гормонов 15-дневного внутримышечного введения пептидов, выделенных из желчных пузырей женщин, больных хрониче-

скими холециститами после лапароскопической холецистэктомии.

Материалы и методы. За 1999–2003 г. прооперированы 365 женщин, больных хроническими холециститами, в возрасте от 16 до 61 года. Удаленные воспаленные желчные пузыри хранили в морозильнике при t 20°C. В дальнейшем из них методом уксуснокислой экстракции, по авторской технологии В.Х. Хавинсона и В.Г. Морозова [21], выделяли пептиды. Опыты проведены на 30 беспородных самках кроликов массой 2–3 кг. Гормональный фон обследовали до начала опытов, на 15-й день внутримышечного введения 4 пептидных фракций, выделенных из стенки удаленных желчных пузырей женщин, больных хроническими холециститами после лапароскопической холецистэктомии (ХКХG₁, ХКХG₂, ХКХG₃, ХКХG₄). Пептидные фракции животным вводили внутримышечно один раз в сутки в дозе 1 мг/кг массы тела в течение 15 дней. Перед введением их разводили стерильным физиологическим раствором. В качестве контроля (препарата сравнения) 6 животным в таком же объеме вводили 0,9%-ный раствор хлорида натрия. В ходе исследования определяли у животных содержание в крови лютеинизирующего гормона (ЛГ), прогестерона,

пролактина, тестостерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола. ЛГ, прогестерон, пролактин, ФСГ определяли иммуноферментным методом на тест-системах производства фирмы "Randox Laboratories Ltd., United Kingdom", эстрадиол – иммуноферментным методом на тест-системах производства фирмы "ORGENICS, P.O., Box, 360, Yavne, 70650, Israel", тестостерон – иммуноферментным методом на тест-системах фирм "Стероид ИФА – тестостерон – 01", ЗАО "Алкор Био" (Россия). Полученный материал обработан методами вариационной статистики по Стьюденту для связанных и не связанных между собой наблюдений и вычислен показатель достоверности различий (P).

Результаты. В крови здоровых кроликов содержание ЛГ составило $0,5 \pm 0,07$ МЕ/л. Это свидетельствует о том, что гормональный фон обследуемых кроликов находился в фолликулиновой фазе и уровень ЛГ в этой фазе может колебаться в пределах $1,9$ – $12,0$ МЕ/л. На 15-й день внутримышечного введения уровень ЛГ изменялся недостоверно ($P > 0,2$). Однако на этот же срок введения фракции ХКХG₂ содержание ЛГ с $0,5 \pm 0,07$ МЕ/л возрастало до $1,0 \pm 0,07$ МЕ/л ($P < 0,05$). Также значительно – до $1,2 \pm 0,07$ МЕ/л ($P < 0,001$) – увеличивала уровень этого гормона фракция ХКХG₄, и только фракция ХКХG₃ на 15-й день внутримышечного введения в крови уменьшала с $0,5 \pm 0,07$ МЕ/л до $0,3 \pm 0,005$ МЕ/л ($P < 0,005$) содержание ЛГ в крови. У здоровых животных концентрация прогестерона в крови составила $0,62 \pm 0,08$ н/моль/л, что является свидетельством функционирования у них яичников в фолликулиновой фазе. Напомним, что эта фолликулиновая фаза у кроликов имеет пределы колебания прогестерона от $0,5$ до $7,7$ нмоль/л. На 15-й день внутримышечного введения уровень прогестерона у опытных кроликов с $0,62 \pm 0,08$ нмоль/л увеличивался до $16,4 \pm 0,1$ нмоль/л ($P < 0,001$). Одновременно наиболее высокая концентрация прогестерона в крови ($14,2 \pm 0,008$ нмоль/л, ($P < 0,001$)) была у животных, которым в течение 15 дней внутримышечно вводили фракцию ХКХG₄. После внутримышечного введения фракций ХКХG₂ и ХКХG₃ уровень прогестерона был резко увеличен и составлял соответственно $5,6 \pm 0,07$ нмоль/л ($P < 0,001$) и

$4,7 \pm 0,003$ нмоль/л ($P < 0,001$). После введения всех 4 фракций у животных на этот срок обследования было выявлено резкое уменьшение пролактина в крови. Так, после введения фракций ХКХG₁ и ХКХG₄ на эти сроки обследования концентрация пролактина с $158,0 \pm 0,05$ мМЕ/л (здоровые животные) соответственно уменьшалась до $103,4 \pm 0,1$ мМЕ/л ($P < 0,001$) и до $103,2 \pm 0,08$ мМЕ/л ($P < 0,001$). На 15-й день введения фракции ХКХG₂ содержание пролактина с $158,0 \pm 0,05$ мМЕ/л (контроль) уменьшалось до $89,2 \pm 0,07$ мМЕ/л ($P < 0,005$). А после введения фракции ХКХG₃ уровень пролактина в крови у животных на этот срок обследования был уменьшен до $95,4 \pm 0,04$ мМЕ/л ($P < 0,001$). Содержание тестостерона в крови здоровых животных в среднем составило $2,1 \pm 0,03$ нмоль/л, что также свидетельствовало о фолликулиновой фазе функционального состояния яичников этих животных. На 15-й день после внутримышечного введения фракций ХКХG₁ и ХКХG₃ содержание андрогенов в крови животных увеличивалось с $2,1 \pm 0,03$ нмоль/л (здоровые животные) до $2,6 \pm 0,1$ нмоль/л, ($P < 0,05$). Однако на 15-й день опыта в группе кроликов, получавших фракции ХКХG₂ и ХКХG₄, уровень тестостерона с $2,1 \pm 0,03$ нмоль/л уменьшался соответственно до $1,5 \pm 0,05$ нмоль/л ($P < 0,05$) и до $1,1 \pm 0,05$ нмоль/л ($P < 0,001$). Содержание ФСГ в крови контрольных кроликов составляло $0,7 \pm 0,03$ МЕ/л и практически достоверно не отличалось от уровня этого гормона у животных, которым вводили фракции ХКХG₃, ($P > 0,2$) и ХКХG₄ ($P > 0,2$). Однако у кроликов, которым внутримышечно вводили фракцию ХКХG₃, уровень ФСГ с $0,7 \pm 0,03$ МЕ/л возрастал до $2,7 \pm 0,05$ МЕ/л ($P < 0,001$), и только у животных, получавших фракцию ХКХG₁, содержание ФСГ с $0,7 \pm 0,03$ МЕ/л уменьшалось до $0,5 \pm 0,05$ МЕ/л ($P < 0,05$). Важно отметить, что все фракции желчных пузырей у женщин, больных хроническими холециститами резко снижали в крови кроликов уровень эстрогенов. Так, содержание эстрадиола с $90,0 \pm 0,1$ Пг/л (контроль, здоровые животные) уменьшалось до $12,5 \pm 0,07$ Пг/л ($P < 0,001$) в крови животных, которым вводили фракцию ХКХG₁, а у кроликов, получавших фракции ХКХG₂, ХКХG₃ и

ХКХG₄, уровень эстрогенов в крови был снижен соответственно до $15,2 \pm 0,08$ Пг/л ($P < 0,001$), до $9,1 \pm 0,07$ Пг/л ($P < 0,001$) и до $5,0 \pm 0,02$ Пг/л ($P < 0,001$).

Таким образом, 15-дневное внутримышечное введение фракций ХКХG₁, ХКХG₂, ХКХG₃ и ХКХG₄, выделенных из воспаленных удаленных желчных пузырей женщин, больных хроническими холециститами, после лапароскопической холецистэктомии, вызывало выраженные нарушения гормонального фона в организме самок кроликов. На 15-й день внутримышечного введения фракции ХКХG₁ у кроликов в крови был повышен уровень прогестерона, тестостерона и снижено содержание пролактина, фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола на фоне не изменяющейся концентрации лютеинизирующего гормона. У животных, получавших фракцию ХКХG₂, в крови было повышено на 15-й день опыта содержание лютеинизирующего гормона, прогестерона, фолликулостимулирующего гормона, снижен уровень пролактина, тестостерона и эстрадиола. 15-дневное внутримышечное введение фракции ХКХG₃ снижало в крови животных уровень лютеинизирующего гормона, пролактина, эстрадиола и повышало содержание прогестерона и тестостерона. Введение фракции ХКХG₄ увеличивало в крови самок кроликов уровень лютеинизирующего гормона, прогестерона и уменьшало концентрацию пролактина, тестостерона, эстрадиола на фоне неизменяющегося уровня фолликулостимулирующего гормона.

Литература

1. Мазитов И.М. Половые гормоны и миома матки // Состояние и роль некоторых эндокринных органов в акушерской и гинекологической патологии. – Казань, 2001. – С. 142–149.
2. Cunningham J.A., Hardengergh F.E. Comparative incidence of Cholelithissis in the Negro and White Race // Arch. Intern. Med., 1996. – V. 97. – P. 68–72.
3. Евсеев А.А., Богинская Л.Н., Протопопова Л.О. Современные принципы диагностики и лечения острых воспалительных заболеваний придатков матки // Акушерство и гинекология. – 2003. – №2. – С. 32–36.
4. Dutich C.E., Haddeman E., Jouvenaz C.H. Study of the two pathways for arachidounate oxygenation in blood platelets // Lipid. – 1999. – V. 14. – №2. – P. 241–246.
5. Савельева Г.М., Антонова Л.В. Острые воспалительные заболевания придатков матки // Акушерство и гинекология. – 1998. – №1. – С. 67–75.
6. Edington T.S. Fibrinogen and Fibrin degradation Products // Their differentiation. – Thrombos. et Diathes. Haemorrh. – Stuttgart, 1985. – V. 34. – №3. – P. 671–676.
7. Аветисова К.Р., Гергерт В.Я., Романова Р.Ю. Диагностика хронических воспалительных заболеваний у подростков // Акушерство и гинекология. – 1992. – №4. – С. 29–31.
8. Fong J. F. C., Renaud L. A hemolytic plate method for alternative pathway complement activity assay // Amer. J. clin. path. – 1998. – V. 69. – P. 156–160.
9. Шайхутдинова Н.М. Влияние женских половых гормонов на иммунологическую реактивность организма // Тр. Башкирской гос. мед. академии. – 1999. – Т. 23. – Вып. 1. – С. 3–9.
10. Gurevich V., Lipinski B., Hyde E. The effect of the fibrinogen concentration and the leukocyte count on intravascular fibrin deposition from soluble fibrin – monomer complexes // Thromb. and Haemost. – 1996. – V. 36. – №3. – P. 605–614.
11. Ошкина Г.И. Прогнозирование генеративной функции и реабилитация ее нарушений у женщин, перенесших воспаление придатков матки // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 1996. – 22 с.
12. Hobart M.J., Lachmann P.J. Allotypes of complement components in man // Traspl. Rev. – 1992. – V. 32. – P. 26.
13. Рарь В.А., Игонина И.Д. Роль цАМФ-зависимого фосфорилирования ядерных белков матки крыс в механизме действия эстрадиола // Проблемы эндокринологии. – 1992. – Т. 28. – №6. – С. 66–71.
14. Massini R., Lutsher E.F., Kaser-Glarzman R. Movement of calcium ions anettheir role in the activation of platelets // Thromb. and Haemost. – 1998. – V. 40. – №2. – P. 212–218.
15. Сергеев П.В., Ведерникова Н.Н., Майский А.И. Роль эстрогенов в индукции фенобарбиталом микросомных ферментов печени // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. – 1995. – Т. 80. – №9. – С. 43–45.
16. Оныськив Б.Е. Влияние комбинированных прогестино-эстрогенных препаратов на жел-

- чеобразовательную функцию печени // Фармакология и токсикология. – Киев, 1999. – Вып. 24. – С. 70–73.
17. *Игнатенко Л.Я., Матрадзе Г.Д., Розен В.Б.* Половые различия в накоплении эстрогенных рецепторов в ядрах клеток печени и увеличение ангиотензиногенов в плазме крови крыс при введении низких доз синтетических эстрогенов // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. – 1990. – Т. 110. – №12. – С. 594–597.
18. *Димитров О.А., Николов И.Т.* Влияние эстрадиола на синтез ДНК в печени самок крыс // Проблемы эндокринологии. – 1997. – Т. 33. – №5. – С. 56–60.
19. *Огурцов С.И., Сергеев П.В.* Влияние эстрадиола 17 γ на динамику синтеза ядерных белков в матке крыс // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. – 1994. – Т. 77. – №3. – С. 61–64.
20. *Мамакеев К.М.* Этиопатогенетические проблемы хирургического лечения острого холецистита: Дисс.... докт. мед. наук. – Бишкек, 2000. – 370 с.
21. *Хавинсон В.Х., Морозов В.Г.* Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем – цитомедины // Успехи современной биологии. – 1983. – №6. – С. 339–352.