

ВЛИЯНИЕ АУТОЛОГИЧНЫХ ЛИМФОЦИТОВ, ТИМАЛИНА, ТЕСТОСТЕРОНА И ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА НА ПРОКОАГУЛЯНТНУЮ АКТИВНОСТЬ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ МУЖСКОГО ПОЛА С ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ И ТЕСТОСТЕРОНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Е.И. Григоренко

Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: лимфоциты, факторы тимуса, тестостерон, хорионический гонадотропин, эпителий желудка, пептическая язва.

Международными протоколами курации больных с пептической язвой, принятыми в Украине, достаточно полно определена лечебная тактика в отношении прежде всего эрадикации *H. pylori* [11]. Вместе с тем проблема хронического воспалительного процесса органов пищеварения на этапе после эрадикации *H. pylori*, а также при *H. pylori*-негативных случаях остается далека от решения [10].

Особые надежды на решение проблемы эффективного разрешения вялотекущих эрозивно-язвенных процессов различной локализации, включая пищеварительный канал, возлагаются на дальнейшую расшифровку патогенетической роли нарушений нейроэндокринной регуляции репаративной регенерации [2, 4]. Так, первичный гипогонадизм и снижение уровня основных половых стероидных гормонов при старении сопровождаются нарушением обмена веществ с развитием микро- и макроангиопатий, увеличением выраженности альтеративных изменений и вялостью репаративных процессов при воспалении, снижением тканевого кровотока [5, 6].

Целью исследования явилось научное обоснование целесообразности использования и оценка клинической эффективности применения заместительной терапии гормонами репродуктивной сферы при комплексном лечении хронических заболеваний пищеварительного канала на этапе после эрадикации *H. pylori*. В качестве своеобразной «точки отсчета» при формировании групп сравнения в общем исследовании, помимо нозологической принадлежности, нами выбран системный гормональный дисбаланс, характеризующийся изменением содержания полового стероидного гормона тестостерона. В рамках указанной цели в статье представлены результаты витральных экспериментов, документирующих динамику гормонозависимого влияния аутологичных лимфоцитов на функциональную (прокоагулянтную) активность эпителия желудка (на этапе после эрадикации *H. pylori*).

Материалы и методы исследования

Обследовано 45 больных мужского пола с пептической язвой. Все они были разделены на следующие группы: 1-я — 25 больных с пептической язвой пищеварительного канала и с физиологическим уровнем тестостерона в плазме крови; 2-я — 20 больных с пептической язвой пищеварительного канала со сниженным содержанием тестостерона в плазме крови. Контрольную группу составили 20 здоровых мужчин такого же возраста, как и больные 1-й и 2-й групп. У них проводили ФГДС для решения дифференциально-диагностических задач и после комплексного обследования не выявили патологии органов пищеварения канала, а также *H. pylori*. У всех больных 1-й и 2-й групп при обследовании было выявлено *H. pylori* и проведена комплексная антихеликобактерная терапия с документированной успешной эрадикацией возбудителя.

С помощью набора «Testosterone Eia Cobas Core» определяли содержание общего тестостерона в плазме крови. Использовали полуавтоматический фотометр «Cormau multi». Учитывая циркадный ритм секреции полового стероида, брали кровь для определения его в плазме крови у всех больных в одно время — в 8 ч [1].

Нами использован также метод краткосрочных органных культур [3]. Материалом исследования служил биопсийный материал, полученный при диагностической ФГДС. С культуральной средой клеток каждого больного параллельно проводили несколько экспериментов: 1) культивация клеток эпителия слизистой оболочки пищеварительного канала в термостате при 37 °С в течение 3 сут → определение времени рекальцификации (ВР) культуральной среды; 2) суспензия аутологичных мононуклеарных клеток в дозе 80×10^6 (контроль — в камере Горяева) → в культуральную среду при начале культивирования; 3) суспензия мононуклеаров → преинкубация лимфоцитов с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде

199 в течение 30 мин в термостате при 37 °С → отмывание клеток → в культуральную среду; 4) суспензия мононуклеаров → преинкубация клеток с 6,0 нг/мл человеческого тестостерона (химической компании «Sigma», США) в среде 199 → отмывание клеток → в культуральную среду; 5) суспензия мононуклеаров → преинкубация клеток с 6,0 нг/мл человеческого тестостерона (компании «Sigma», США) в среде 199 → отмывание клеток → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → отмывание клеток → в культуральную среду; 6) суспензия мононуклеаров → преинкубацией клеток с 12,0 ЕД/мл раствора хорионического гонадотропина в среде 199 → отмывание клеток → в культуральную среду; 7) суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 12,0 ЕД/мл раствора хорионического гонадотропина в среде 199 → отмывание клеток → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → отмывание клеток → в культуральную среду.

По завершении культивирования клеток эпителия слизистой оболочки пищеварительного канала в опытах 1—7 исследовали ВР [8]. ВР культуральной среды культуры клеток эпителия слизистой оболочки пищеварительного канала лиц контрольной группы

по завершении культивирования эпителиальных клеток нами условно принята за 100,0 ± 0,7%.

Результаты и их обсуждение

В 1-ю группу вошли больные, у которых содержание полового стероидного гормона тестостерона в системном кровотоке не выходило за пределы диапазона его физиологических колебаний, 2-ю составили больные, у которых содержание тестостерона в плазме крови статистически достоверно (на 21,1%; $P < 0,01$) снижено.

Результаты инкубационных тестов, характеризующих влияние тималина, тестостерона и гонадотропина хорионического на лимфоцитоопосредованную прокоагулянтную (по показателю ВР культуральной среды) активность эпителия пищеварительного канала у больных 1-й и 2-й групп представлены в таблице.

Анализируя эти данные, нужно учитывать, что ВР укорачивается (показатель уменьшается) при повышении темпов свертывания и увеличивается при недостатке прокоагулянтов и повышении антикоагулянтной активности крови (здесь — культуральной среды). У больных 1-й группы введение взвеси аутологичных мононуклеаров не оказывает существенного

Таблица. Влияние тималина, тестостерона и гонадотропина хорионического на лимфоцитоопосредованную прокоагулянтную активность эпителия пищеварительного канала у больных 1-й и 2-й групп, %

Этап эксперимента	Статистический показатель	1-я группа	2-я группа
Опыт 1	$M \pm m$ n	89,8 ± 4,3 25	51,0 ± 4,1 20
Опыт 2 (+ лимфоциты)	$M \pm m$ n P	98,3 ± 5,5 25 < 0,5	75,6 ± 5,3 20 < 0,001
Опыт 3 (+ лимфоциты + тималин)	$M \pm m$ n P	117,3 ± 7,3 25 < 0,01	82,4 ± 6,2 20 < 0,001
Опыт 4 (+ лимфоциты + тестостерон)	$M \pm m$ n P P ₁	104,3 ± 5,7 25 < 0,05 < 0,5	97,6 ± 5,3 20 < 0,001 < 0,01
Опыт 5 (+ лимфоциты + тестостерон + тималин)	$M \pm m$ n P	122,7 ± 7,1 25 < 0,001	108,1 ± 6,0 20 < 0,001
Опыт 6 (+ лимфоциты + хорионический гонадотропин)	$M \pm m$ n P	93,4 ± 5,3 25 > 0,5	87,2 ± 5,1 20 < 0,001
Опыт 7 (+ лимфоциты + тималин + хорионический гонадотропин)	$M \pm m$ n P P ₁ P ₂ P ₃	114,5 ± 6,4 25 < 0,01 — < 0,02 < 0,1	103,7 ± 6,0 20 < 0,001 — < 0,05 < 0,001

Примечание. P — достоверность различий в отношении соответствующего показателя в опыте 1 в одной и той же группе; P₁ — достоверность различий, вычисленная между соответствующими показателями в опытах 2 и 4; P₂ — достоверность различий, вычисленная между соответствующими показателями в опытах 6 и 7; P₃ — достоверность различий, вычисленная между соответствующими показателями в опытах 2 и 7.

влияния на ВР культуральной среды. Вместе с тем у больных 1-й группы обнаружено лимфоцитопосредованное тестостерон- и гонадотропинзависимое снижение прокоагулянтной активности клеток эпителия гастродуоденальной зоны.

У больных мужского пола с тестостероновой недостаточностью (2-я группа) выявлена «прямая» лимфоидная модуляция функциональной (прокоагулянтной) активности эпителиальных клеток: в опыте 2 исследованный у больных 2-й группы показатель возрастает (прокоагулянтная активность уменьшается) на 48,2% ($P < 0,001$).

Известно, что при *H. pylori*-ассоциированной пептической язве адекватная воспалительно-репаративная реакция (завершающаяся выздоровлением) в зоне язвы трансформирована в хронический патологический процесс, характеризующийся нарушением и извращением стереотипной кинетики процесса, разобщением воспаления и регенерации, неадекватным фиброзом [1, 7]. Даже после успешной эрадикации инфекционного агента воспалительный процесс может не восстановиться защитно-приспособительный характер, сохранить черты дисрегенерации (патологической регенерации) [9]. Помимо *H. pylori*, в развитии дисрегенерации важную роль играют наследственные ферментопатии, а провоцирующими моментами являются иммунный и нейроэндокринный дисбаланс [1, 2]. Результаты наших исследо-

ваний позволяют предположить, что тестостероновая недостаточность у больных мужского пола формирует неблагоприятный для репаративной регенерации эндогенный патогенетический фон за счет нарушения в системе гемокоагуляция/фибринолиз *in loco morbi*.

С другой стороны, при патологии органов пищеварения, протекающей на фоне дисбаланса гормонов репродуктивной сферы у мужчин, тестостерон и гонадотропин хорионический могут потенцировать способность лимфоцитов модулировать пролиферативную активность эпителия пищеварительного канала.

Выводы

1. У больных (мужского пола) с пептической язвой и тестостероновой недостаточностью обнаружено существование системы гормонального контроля лимфоидной регуляции функциональной (прокоагулянтной) активности эпителия пищеварительного канала.

2. Указанные факты можно расценивать как научное обоснование целесообразности использования хорионического гонадотропина для коррекции функциональной (прокоагулянтной) активности (включая лимфоцитопосредованную) эпителия слизистой оболочки пищеварительного канала у больных мужского пола с пептической язвой и тестостероновой недостаточностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беклемишев Н.Д. Иммунология и иммунорегуляция.— М.: Медицина, 1990.— 293 с.
2. Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова.— М.: Медицина, 1995.— 640 с.
3. Лурия Е.А. Кровотворная и лимфоидная ткань в культуре.— М.: Медицина, 1972.— 176 с.
4. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление.— М.: Медицина, 1991.— 272 с.
5. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н.Т. Старковой.— СПб: Питер, 1996.— 544 с.
6. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ.— М.: Мир, 1989.— 653 с.

7. Axon A. *Helicobacter pylori* is not a commensal // Current Opinion in Gastroenterol.— 1999.— Vol. 15 (Suppl. 1).— P. 1—4.

8. Bergerhof H., Roca L. Estimation of plasma recalcification time // Ztschr. Vitamin-Hormon u. Fermentforsch.— 1954.— Vol. 6, N 1.— P. 25.

9. Calam J., Gibbons A., Healey Z.V. How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? Its effect on acid and gastrin physiology // Gastroenterol.— 1997.— Vol. 113 (Suppl. 6).— P. 43—49.

10. Suerbaum S., Hur C. Pathogenesis and virulence factors of *Helicobacter pylori* // Curr. Opin. Gastroenterol.— 2004.— Vol. 15 (Suppl. 1).— P. 11—16.

11. The European *Helicobacter Pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report // Gut.— 1997.— Vol. 41.— P. 8—12.

ВПЛИВ АУТОЛОГІЧНИХ ЛІМФОЦИТІВ, ТИМАЛІНУ, ТЕСТОСТЕРОНУ І ХОРІОНІЧНОГО ГОНАДОТРОПІНУ НА ПРОКОАГУЛЯНТНУ АКТИВНІСТЬ КУЛЬТУРИ КЛІТИН ЕПІТЕЛІЮ ШЛУНКА У ХВОРИХ ЧОЛОВІЧОЇ СТАТІ З ПЕПТИЧНОЮ ВИРАЗКОЮ І ТЕСТОСТЕРОНОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

О.І. Григоренко

У хворих з пептичною виразкою вивчали рівень секреції тестостерону і залежно від цього показника досліджували гормонозалежну лімфоцитопосередковану функціональну (прокоагулянтну) активність епітелію слизової оболонки шлунка. У хворих чоловічої статі з пептичною виразкою і тестостеронову недостатністю виявлено існування системи гормонального контролю лімфоїдного регулювання функціональної активності епітелію травної системи. Науково обґрунтовано доцільність використання хоріонічного гонадотропіну для корекції функціональної (прокоагулянтної) активності епітелію слизової оболонки шлунка в разі тестостеронову недостатності.

EFFECTS OF AUTOLOGOUS LYMPHOCYTES, TYMALIN, TESTOSTERONE AND CHORIONIC GONADOTROPIN ON THE PROCOAGULANT ACTIVITY OF STOMACH EPITHELIAL CELLS CULTURE IN MALE PATIENTS WITH PEPTIC ULCER AND TESTOSTERONE INSUFFICIENCY

E.I. Grigorenco

The testosterone secretion level has been studied in patients with the peptic ulcer disease and depending from this the investigations were fulfilled for the hormone-dependent lymphocyte-mediated functional (procoagulational) activity of stomach mucosal epithelium. In male patients with peptic ulcer disease and testosterone insufficiency the presence the system of hormonal control of lymphoid regulation functional activity of gastroduodenal zone epithelium has been revealed. The scientific rationale has been given for the of choriogonadotropin for correction of functional (procoagulational) activity of stomach mucosal epithelium in the case of testosterone insufficiency.