

ВПЛИВ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА КУРОРТІ ТРУСКАВЕЦЬ НА РІВЕНЬ ПРОГЕСТЕРОНУ І ЕСТРАДІОЛУ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ

Показано, что бальнеотерапия на курорте Трускавец женщин репродуктивного и пременопаузального возраста, больных хроническим пиелонефритом, вызывает существенное повышение содержания в крови прогестерона при различных его исходных уровнях (нормальном, верхнепограничном и повышенном). В первой ситуации исходно нормальный уровень эстрадиола снижается до нижней зоны нормы, во второй – нижнепограничная эстрадиолемия остается стабильной, в третьей ситуации аналогичный уровень эстрадиола полностью нормализуется.

ВСТУП

Раніше показано, що вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на імунний статус жінок має поліваріантний характер [6,9]. Однією із умов такого характеру імунотропного ефекту може бути мозаїчність змін рівнів статевих гормонів. Адже відомо, що цефало-пітуїтарно-репродуктивна вісь і цефало-тиміко-лімфоїдна вісь пов'язані численними внутрішніми механізмами, які користуються подібними сигналами (нейротрансмітери, пептиди, ростові фактори, гормони), і діють на подібні розпізнавальні мішені. Крім того, така комунікаційна мережа формує основу і контроль всякого кроку і рівня репродуктивної фізіології. Система рилізінг-гормона лютеїнізуючого гормону (LHRH) є первинним центральним і периферійним датчиком як нейроендокринної, так і імунної функцій. В тимусі та периферійних імунних органах LHRH відіграє унікальну роль імунomodлятора, роблячи внесок у зміни імунної реактивності під час естрально-менструального циклу і вагітності. Реципрокність нейроендокринно-імунних сигнальних систем забезпечує здатність статевих стероїдів модулювати тимус-залежні імунні функції шляхом прямих ефектів на специфічні гени-мішені, задіяні у розвиток статевого диморфізму і статево-диморфних імунних відповідей, включаючи зворотню регуляцію імунної відповіді під час вагітності. Такі зміни імунореактивності мають фізіологічне значення, як от зменшення і супресія клітинно-опосередкованого імунітету в постовуляторній фазі циклу і при вагітності відповідно, і грають роль під час імплантації і встановленні вагітності. В цьому контексті, здатність кортикостерону прямо гальмувати як GR транскрипцію, так і клітинно-опосередковану імунну відповідь в тимусі, і модулювати інгібіторний ефект статевих стероїдних гормонів, може запропонувати пояснення і молекулярний механізм, за допомогою якого стрес може бути шкідливий для репродукції, зокрема і шляхом імунomodляції. З іншого боку, гормонально опосередковані зміни імунітету можуть мати патологічне значення для зчеплених із статтю імунних захворювань (еритематозний вовчак, тромбоцитопенічна пурпура). Стероїдні статеві гормони відіграють роль у контролі стресорної відповіді через імунomodляцію [11].

Сигнали, генеровані гіпоталамо-пітуїтарно-гонадальною (HPG) віссю, сильно модулюють функцію імунної системи. В мозку головні гормони HPG осі прямо взаємодіють з астрогліальними клітинами. Таким чином LHRH впливає на розвиток і ріст гіпоталамічних астроцитів, а останні керують диференціацією нейронів LHRH. Гормонально індуковані зміни в нейрон-гліальній пластичності можуть нав'язувати великі зміни в діяльності ЦНС і таким чином брати активну участь у сексуально диморфічних імунних відповідях. Вплив статі на нейроімунomodляцію додатково підкреслюється статевим диморфізмом у експресії генів, що кодують нейроендокринні гормони і їх рецептори в тимусі і здатністю модулювати циркулюючими статевими стероїдами розвиток і імуногенез [12].

Вплив гонадектомії на гуморальний імунітет контраверсійний. Відомо, що жінки мають вищі титри всіх класів циркулюючих антитіл, ніж чоловіки. Застосування естрогенів стимулює утворення антитіл в крові. Якщо статеві залози відсутні, імунна відповідь індивідуума послаблюється. Як клітинна, так і гуморальна імунні відповіді сильніші у дорослих нормальних жінок, ніж у чоловіків такого ж віку. Імунна відповідь різна у різних статей, що свідчить за існування статевого диморфізму. Ця різниця незаметна перед пубертатом. Замічено, що замісна

терапія пом'якшує загальну шкірну гіперсенситивність. Естрогени також скорочують час відторгнення транспланта і всі реакції, в яких задіяні Т-ефекторні лімфоцити. Активності НК-клітин і Т-лімфоцитів знижуються під дією естрогенів, як і вивільнення гормонів тимуса [13].

Викладене спонукало нас вивчити варіанти впливу бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на рівні прогестерону і естрадіолу у жінок репродуктивного і пременопаузального віку.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для спостереження цілеспрямовано відібрано 44 жінки 30-50 років, котрі прибували на курорт Трускавець у перші дні оваріально-менструального циклу для амбулаторного лікування хронічного піелонефриту в фазі ремісії. Тривалість курсу стандартної бальнеотерапії була синхронізована з тривалістю індивідуального оваріально-менструального циклу (27-30 днів). Такий дизайн дає можливість виявити дію бальнеотерапевтичного комплексу на вміст в крові статевих гормонів, підлеглий циклічним змінам. Предметом дослідження були прогестерон і естрадіол, вміст яких в плазмі напочатку і наприкінці курсу визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням відповідних наборів реагентів ЗАТ "Алкор Био", РФ, та аналізатора "Tecan", Oesterreich [4,5]. Референтні величини запозичені з літератури [8]. Обробка цифрового матеріалу здійснена методом варіаційного аналізу за програмою "Statistica" та алгоритмом трускавецької наукової школи [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ретроспективно на основі початкових рівнів статевих стероїдів сформовано три групи (табл. 1). Найменшу групу (16% спостережуваного контингенту) склали жінки з нормальними початковими рівнями обох гормонів. В перші дні наступного циклу рівень прогестерону підвищувався на 37%, дещо виходячи за верхню межу норми, натомість рівень естрадіолу знижувався на 21%, до нижньої зони норми. Описана ситуація може бути виражена прогестинно-естрогенною формулою Π^0E^0/Π^+E^- .

Початковий стан жінок другої групи (59%) виявився дуже близьким до післякурсного стану жінок першої групи. Бальнеотерапія спричиняла дальнє підвищення рівня прогестерону ще на 23%, до зони помірної гіперпрогестеронемії, тоді як рівень естрадіолу практично не змінився, так що прогестинно-естрогенна формула має вигляд $\Pi^+E^-/\Pi^{++}E^-$.

Жінки третьої групи (25%) при поступленні характеризувались помірною гіперпрогестеронемією в поєднанні з нижньопограничним рівнем естрадіолу. Бальнеотерапія, з одного боку, посилює гіперпрогестеронемію до рівня вираженої, а з іншого боку – підвищує рівень естрадіолу на 38%, практично нормалізуючи його. Сказане виражається прогестинно-естрогенною формулою $\Pi^{++}E^-/\Pi^{+++}E^0$.

Таблиця 1. Варіанти початкових рівнів прогестерону і естрадіолу та вплив на них курсу бальнеотерапії

| Прогестинно-естрогенна формула (n) | | $\Pi^{++}E^-/\Pi^{+++}E^0$ (11) | | $\Pi^+E^-/\Pi^{++}E^-$ (26) | | Π^0E^0/Π^+E^- (7) | | Середня норма |
|--|-------------------|---------------------------------|-------------|-----------------------------|--------------|-------------------------|--------------|---------------------|
| Показник та варіабільність | Параметр | Початок | Кінець | Початок | Кінець | Початок | Кінець | |
| Прогестерон, 0,06±1,26 мкг/л; Cv=0,455 | X±m | 1,16±0,13* | 1,70±0,11 | 0,87±0,06* | 1,07±0,08*# | 0,63±0,02 | 0,86±0,09# | 0,66±0,05 1 0 |
| | I _D ±m | 1,76±0,19* | 2,58±0,17 | 1,32±0,08* | 1,62±0,13*# | 0,96±0,02 | 1,30±0,13*# | |
| | d±m | +1,67±0,42* | +3,47±0,37 | +0,71±0,18* | +1,36±0,28*# | -0,09±0,05 | +0,66±0,29*# | |
| Естрадіол, 30÷200 нг/л; Cv=0,370 | X±m | 78±9* | 108±9# | 79±3* | 79±3* | 107±6 | 85±7*# | 115±8 1 0 |
| | I _D ±m | 0,68±0,08* | 0,94±0,08# | 0,69±0,02* | 0,68±0,02* | 0,93±0,06 | 0,74±0,06*# | |
| | d±m | -0,87±0,21* | -0,17±0,22# | -0,84±0,06* | -0,85±0,06* | -0,18±0,15 | -0,70±0,16*# | |

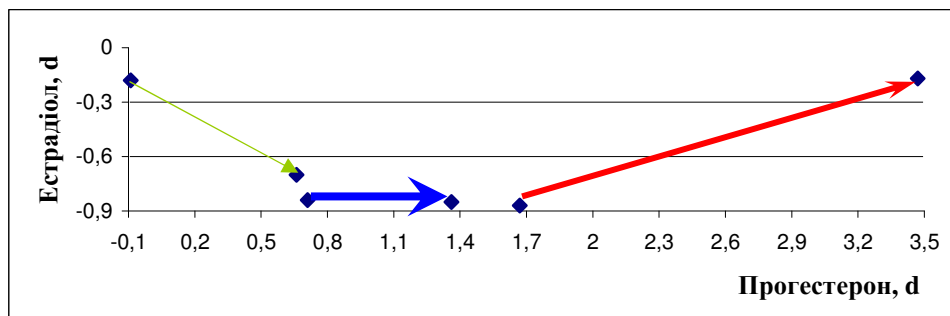
Примітки. 1. X - середня величина, I_D - частка середньої від нормальної величини, d - сигмальне відхилення середньої від середньої норми.

2. Показники, значуще відмінні від середньонормальних, позначені*.

3. Значуща розбіжність між кінцевими і початковими показниками позначена#.

Якщо виразити рівні гормонів у вигляді їх сигмальних відхилень від середньої норми (індексами d), які найбільш адекватно відображують фізіологічну ситуацію та її зміни [7], загальна картина прогестинно-естрогенних ефектів бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець може бути візуалізована наступним чином (рис.1). Видно однозначний стимулювальний ефект бальнеотерапії на вивільнення прогестерону незалежно від його початкового рівня - нормального, верхньопограничного, помірно підвищеного.

Рис. 1. Варіанти сумісних змін рівнів прогестерону і естрадіолу



Натомість вплив бальнеотерапії на вивільнення естрадіолу неоднозначний і зумовлений початковим рівнем не самого естрадіолу, як можна було б очікувати з точки зору “закона початкового рівня”, а початковим рівнем прогестерону. Дійсно, за однаково нижньопограничних рівнів естрадіолу він нормалізується лише за умов помірної гіперпрогестеронемії, тоді як за верхньопограничної прогестеронемії рівень естрадіолу залишається стабільно нижньопограничним. Ще більш неочікуваним виявилось помірне зниження нормального рівня естрадіолу за умов нормального рівня прогестерону.

Наші дані, в принципі, узгоджуються з результатами Бульби А.Я. [2] про здатність біоактивної води Нафтуса у жінок репродуктивного віку з гіперплазією щитовидної залози підвищувати початково нормальний рівень прогестерону понад верхню межу норми; при цьому нижньопограничний рівень естрадіолу змінюється односкеровано з рівнем трийодтироніну – знижується у 27%, не змінюється – у 15% і підвищується – у 58%.

Які ж механізми описаних ефектів бальнеотерапії?

Відомо, що визначальним фактором в регуляції біосинтезу прогестинів і естрогенів є LH, вивільнення якого стимулюється LHRH [1]. Вивільнення LHRH, своєю чергою, стимулюється через субтип Y_1 рецепторів нейропептиду Y , що веде до підйому LH [14]. Дані про вплив Нафтусі чи озокериту на вивільнення нейропептиду Y чи LHRH відсутні. За даними Бульби А.Я. [2], монотерапія водою Нафтуса суттєво не впливає на рівень ні LH, ні FSH.

З іншого боку, відомо, що у секстероїдогенезі в яйниках і, меншою мірою, в корі наднирників беруть участь ферментні системи P450arom (гідроксилази, ароматази тощо). Спочатку із холестеролу шляхом гідроксилювання утворюються прегненолон і прогестерон, потім з останнього (через низку проміжних метаболітів) синтезується тестостерон, а з нього (в результаті ароматизації) – естрадіол. Метаболізм естрадіолу протікає, головним чином, в гепатоцитах, теж шляхом гідроксилювання [1,10].

Позаяк давно відомо про здатність органічних речовин Нафтусі і озокериту стимулювати мікросомальне гідроксилювання барбітуратів [3], та з врахуванням факту, що в фолікуліновій фазі циклу головним джерелом прогестерону периферійної крові є не яйники, а наднирники [1], можна висунути наступну гіпотезу. Довготривале поступлення в організм через травний тракт і шкіру органічних речовин Нафтусі і озокериту індукує біосинтез в мікросомах секстероїдсинтезуючих клітин кори наднирників гідроксилаз, внаслідок чого активується утворення з холестеролу прогестерону. Індукція гідроксилаз відбувається також в фолікулярних епітеліоцитах, де з холестеролу (через прогестерон і тестостерон) синтезується естрадіол. Водночас активується гідроксилазний механізм перетворення естрадіолу в естрон (в адипоцитах) та в естріол (в гепатоцитах). Співвідношення між цими процесами визначає рівень в плазмі естрадіолу. При цьому у більшості випадків синтез і метаболізм естрадіолу виявляється збалансованим, тому рівень його не змінюється. Рідше швидкість синтезу естрадіолу перевищує швидкість його трансформації, що веде до нормалізації його рівня в плазмі. Ще рідше метаболізм естрадіолу активується більшою

мірою, ніж його утворення, наслідком чого є зниження естрадіолемії. Проте причини такої поліваріантності залишаються невідомими.

ВИСНОВОК

Бальнеотерапія на курорті Трускавець веде до суттєвого підвищення вмісту в плазмі прогестерону за різних його початкових рівнів (нормального, верхньопограничного і підвищеного). В першій ситуації початково нормальний рівень естрадіолу знижується до нижньої зони норми, в другій – нижньопогранична естрадіолемія залишається стабільною, в третій ситуації аналогічний рівень естрадіолу цілком нормалізується.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабичев В.Н. Анатомия и физиология яичников // Клиническая эндокринология: руководство (3-е изд.) /Под ред. Н.Т. Старковой.- СПб: Питер, 2002.- С. 411-416.
2. Бульба А.Я. Типи тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець, їх нейро-ендокринні і клінічні супутники та преліктори у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2007.-5, №2.- С. 30-45.
3. Івасівка С.В. Біологічно активні речовини води Нафтуса, їх генез та механізми фізіологічної дії.- К.: Наук. думка, 1997.- 110 с.
4. Иммунохимическая диагностика в акушерстве и гинекологии.-НПП " мТм".-26 с.
5. Инструкции по применению набора реагентов для иммуноферментного определения гормонов в крови человека. - СПб.: ЗАО "Алкор Био", 2000.
6. Прокопович Л.Н. Патогенетична характеристика імунотропних ефектів бальнеотерапевтичного трускавецького комплексу в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- К., 2006.- 22 с.
7. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту / За ред. І.Л. Поповича і І.С. Флюнта.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- 192 с.
8. Справочное пособие по интерпретации данных лабораторных диагностических исследований / Чеботарев Э.Д., Яковлев А.А., Старчак Н.М., Пуцева Т.А.-К., 1998.-16 с.
9. Струк З.Д. Мультиваріантність імунотропних ефектів біоактивної води Нафтуса за умов питної монотерапії // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.-7, №2.- С. 92-96.
10. Татарчук Т.Ф. Ендокринні порушення функції репродуктивної системи у жінок // Ендокринологія: Підручник / За ред. А.С. Сфімова.- К.: Вища школа, 2004.- С. 330-369.
11. Marchetti B., Gallo F., Farinella Z. et al. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) receptors in the neuroendocrine-immune network. Biochemical bases and implications for reproductive physiopathology (Review) // Ann. N.Y. Acad. Sci.- 1996.-784.-P. 209-236.
12. Marchetti B., Gallo F., Farinella Z. et al. Gender, neuroendocrine-immune interactions and neuron-glia plasticity. Role of LHRH (Review) // Ann. N.Y. Acad. Sci.- 2000.-917.-P. 678-709.
13. Markovich L. Interaction involving the thymus and the hypothalamus-pituitary axis, immunomodulation by hormones (Review) // Srp. Arh. Celok. Lek.- 2004.-132(5-6).-P/ 187-193.
14. Parker S.L., Carroll B.L., Kalra S.P. et al. Neuropeptide Y Y₂ receptors in hypothalamic neuroendocrine areas are up-regulated by estradiol and decreased by progesterone cotreatment in the ovariectomized rat // Endocrinology.- 1996.-137(7).-P. 2896-2900.

I.S. FLYUNT, L.M. VELYCHKO, O.V. SNIHUR, M.P. IHNATSEVYCH, M.V. POPOVYCH

INFLUENCE OF BALNEOTHERAPY ON SPA TRUSKAVETS' ON LEVEL OF PROGESTERONE AND ESTRADIOL IN WOMEN PATIENTS CHRONIC PYELONEPHRITIS

It is shown that balneotherapy on spa Truskavets of premenopausal women of reproductive age, patients with chronic pyelonephritis, causes a significant elevation of blood progesterone at its various initial levels (normal, uplimited and increaset). In the first situation, an initially normal levels of estradiol decreased to the lower normal zone, in the second - downlimited estradiolemiya remained stable, in the third situation is the same oestradiol levels completely normalized.

Дрогобицький державний педагогічний університет ім. І.Я. Франка, кафедра здоров'я людини;

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра реабілітації і нетрадиційної медицини;

ЗАТ СГК "Дніпро-Бескид", Трускавець

Дата поступлення: 17.09.2010 р.