

# НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА ЧЕЛОВЕКА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПАТОЛОГИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННУЮ ПЕЧЕНЬ

УДК 612.433.62+615.015:616.36

Поступила 2.06.2009 г.



**И.М. Солопаева**, д.м.н., профессор;  
**Н.Л. Иванова**, к.б.н., доцент кафедры биологии

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

При анализе результатов экспериментальных и клинических исследований выявлено 11 вариантов фармакологического действия хорионического гонадотропина человека (ХГч) на патологически измененную печень, что приводит к значительной стимуляции регенерации, обратимости патологических изменений и нормализации структуры и функции этого органа при различных формах его экспериментальной и клинической патологии. Доказательства широкого спектра положительного действия ХГч на патологически измененную печень являются обоснованием для использования отечественного коммерческого препарата ХГч под названием «гонадотропин хорионический» (Москва) для лечения различных заболеваний этого органа у человека.

Обнаружено многоплановое фармакологическое действие хорионического гонадотропина в дополнение к уже известному его гонадотропному действию, что расширяет представление о данном гормоне как о фармакологическом препарате.

**Ключевые слова:** хорионический гонадотропин человека, патология печени, фармакотерапия, регенерация, иммунология.

English

## New view of the human chorionic gonadotrophin pharmacological activity and its influence on the pathologically changed liver

**I.M. Solopaeva**, MD, professor;  
**N.L. Ivanova**, c.b.s., assistant professor of a biology chair

Nizhny Novgorod state medical academy, N. Novgorod

11 variants of the human chorionic gonadotrophin (HChG) pharmacological effect to the pathologically changed liver are revealed at analysis of the experimental and clinical investigation results, which leads to significant stimulation of regeneration, reversibility of pathologic changes and normalization of that organ structure and function at different forms of its experimental and clinical pathology. The proofs of a wide spectrum of the HChG positive effect to the pathologically changed liver are the substantiation for a domestic commercial preparation HChG use, called as a «gonadotrophin chorionic» (Moscow), for treatment of different diseases of that organ in human.

A multiplanned pharmacological effect of a chorionic gonadotrophin is discovered in addition to its already well-known gonadotrophic effect, extending a notion of that hormone as a pharmacological preparation.

**Key words:** human chorionic gonadotrophin, pathology of the liver, pharmacotherapy, regeneration, immunology.

Для информации: Иванова Нина Леонидовна, тел. раб. 8(831)438-02-05; тел. моб. +7 910-874-22-95; e-mail: biology@gma.nnov.ru.

Хорионический гонадотропин человека (ХГч) является главным специфическим гормоном беременности [1]. Существует обширная информация о структуре этого гормона с изучением его мутантных форм, которые могут быть причиной развития заболеваний человека, о функциях и механизмах его действия.

Для понимания биологической роли ХГч в организме человека большое значение имеет то обстоятельство, что он синтезируется в клетках на протяжении всего онтогенеза: в хорионе трофобласта и плаценты, в тканях плода [2, 3] и внутренних органах детей и взрослых обоих полов [4—7].

Обнаружена новая закономерность структурно-функционального обеспечения организма ХГч, которая заключается в том, что на всех этапах онтогенеза при увеличении биологической активности этого гормона наблюдается инициация и стимуляция размножения клеток и их развития (роста и дифференцировки), что приводит к развитию организма в эмбриогенезе, физиологической, репаративной регенерации в постнатальном онтогенезе, нормализации некоторых регулирующих систем организма и компенсации структурно-функциональной патологии ряда внутренних органов [8, 9].

**Цель исследования** — изучение влияния фармакологической активности хорионического гонадотропина человека на патологически измененную печень (ПИП).

**Материалы и методы.** В исследованиях использовали самцов белых беспородных крыс, кроликов и мышей линии СВАхС<sub>57</sub>BL. Экспериментальные группы состояли из 5—10 животных. Гормон во всех случаях начинали вводить после окончания воздействия, вызывающего повреждение печени.

В клинике НИИ гастроэнтерологии Нижнего Новгорода совместно с Г.В. Малюгиным у больных с хроническим персистирующим гепатитом проводили взятие биопсии печени с последующим морфометрическим исследованием.

Для объективизации определения интенсивности регенерационного процесса в печени использовали методы количественной морфологии. С этой целью с помощью морфометрической сетки на парафиновых срезах печени толщиной 5—6 мкм, окрашенных гематоксилином с докрасиванием эозином, при увеличении микроскопа 60х1,5х10 или 90х1,5х10 подсчитывали суммарное количество (одноядерных и двухъядерных) нормальных гепатоцитов (ΣНГ) и общее количество патологически измененных гепатоцитов (ΣПГ). К последним относили клетки с изменениями ядер (кариопикноз, кариолизис и кариорексис), клетки без ядер, с изменениями в цитоплазме (гидропическая баллонная дистрофия) и клетки с частично поврежденной клеточной мембраной. Выражали эти величины в абсолютных значениях. На основании полученных результатов вычисляли коэффициент нормализации паренхимы (КНП) печени, который определяли как соотношение ΣНГ/ΣПГ. Его величину выражали в условных единицах. Методом электронной морфометрии изучали состояние гранулярного и агранулярного эндоплазматического ретикула и митохондрий гепатоцитов до заданной степени

достоверности ( $p=0,05$ ) и средней надежности результатов  $>90\%$ .

Состояние соединительной ткани (СТ) в цирротически измененной печени крыс оценивали визуально при окраске парафиновых срезов печени толщиной 5—6 мкм гематоксилином с докрасиванием эозином, водным голубым, по Ван-Гизону, серебрили по Гомори с последующим золочением. Контрольные препараты обрабатывались коллагеназой. Для количественной оценки содержания СТ в ткани печени определяли оксипролин с пересчетом на коллаген по методу Ньюмана и Логана в модификации А.И. Зайдес. Кроме того, в 300 полях зрения на препаратах цирротически измененной печени, окрашенных толуидиновым синим, подсчитывали количество тучных клеток в разных функциональных состояниях по классификации Л.И. Ермиловой.

Для оценки изменений в липидном обмене морфометрически определяли количество триглицеридов (нейтральных жиров) в гепатоцитах ПИП. Количественное определение содержания триглицеридов проводили на криостатных срезах печени толщиной 10 мкм, окрашенных смесью суданов III и IV. С помощью окулярной морфометрической сетки подсчитывали число узлов сетки, расположенных на каплях жира внутри гепатоцитов, и число узлов, попадающих на площадь гепатоцитов, не содержащих жира. Результаты выражали в процентах от доли объема гепатоцитов [10].

Этапы иммуногенеза изучали по методу Р.В. Петрова и Р.М. Хаитова. Для оценки интенсивности регенерации в атрофически измененных органах иммунной системы в камере Горяева подсчитывали количество ядросодержащих клеток (ЯСК) в тимусе, селезенке и лимфоузлах на 1 мг ткани, а в костном мозгу — на всю большеберцовую кость. С помощью селективной преципитации комплекса «антиген—антитело» в 3,75% полиэтиленгликоле с последующим фотометрическим определением плотности преципитата изучали содержание иммунных комплексов в сыворотке крови крыс с циррозом печени.

О состоянии перекисного окисления липидов в ткани ПИП судили на основании определения количества диеновых конъюгатов (ДК) по методу И.Д. Стальной. Для изучения желчевыделительной функции гепатоцитов в ПИП методом электронной морфометрии определяли площадь просвета желчных капилляров этих клеток, которую выражали в условных единицах.

Гепатоциты подсчитывали на тест-площадь препарата при заданной степени достоверности средней арифметической величины ( $p \leq 0,05$ ) с использованием доверительного интервала при помощи таблиц Р.Б. Стрелкова [11]. Достоверность разницы между сравниваемыми группами определяли по Стьюденту и с использованием компьютерной программы Excel.

В исследованиях использовали коммерческий препарат ХГч отечественного производства (Москва) под названием «гонадотропин хорионический» (ГХ), который получают из мочи беременных женщин путем очищения ее от примесей. Следовательно, ГХ является истинно природным гормональным препаратом.

**Результаты и обсуждение.** При анализе результатов экспериментальных и клинических исследований было выделено 11 вариантов фармакологического действия ГХ на ПИП.

**Регенерирующее, стимулирующее репаративную и внутриклеточную регенерацию и цитопротективное действие ГХ.** Для доказательства этого действия использовали КНП печени как конечный результат морфометрии, отражающий динамику  $\Sigma$ НГ и  $\Sigma$ ПГ в процессе стимуляции регенерации (табл. 1). Из таблицы видно, что ГХ является эффективным стимулятором регенерации ПИП, в результате которой происходит статистически значимо доказанная во всех случаях нормализация паренхимы печени за счет увеличения  $\Sigma$ НГ и уменьшения  $\Sigma$ ПГ [12—14].

На модели хронического гепатита у крыс, вызванного введением  $\text{CCl}_4$  (Хр $\text{CCl}_4$ -гепатит), установлено, что при заборе материала для исследования через каждые 4 ч в течение 3 дней в печени после одной инъекции ГХ значение  $\Sigma$ НГ увеличивается на 75% от исходного уровня ( $p < 0,05$ ), причем оно было увеличено уже через 4 ч после введения одной инъекции ГХ ( $p < 0,05$ ). Значение  $\Sigma$ ПГ у крыс в этом опыте значительно снижалось. Сред-

несуточный показатель  $\Sigma$ ПГ в 1-е сутки после введения ГХ был равен 28,5% от общего количества гепатоцитов, в контроле — 43,4%, во 2-е сутки — 28,7%, в контроле — 43,7% [15].

В другом эксперименте у контрольных крыс с Хр $\text{CCl}_4$ -гепатитом через 2, 7, 14, 30 и 120 сут после окончания введения  $\text{CCl}_4$   $\Sigma$ НГ соответственно оказалась равной 7,7; 11,6; 12,0; 12,4; 14,7. У крыс, получавших ГХ,  $\Sigma$ НГ соответственно составляла 18,1; 20,0; 17,0; 20,7; 17,2, причем уже через 2 сут после введения препарата разница значений  $\Sigma$ НГ в 1-й и 2-й группах была статистически значимой ( $p < 0,01$ ) [16].

Было изучено влияние ГХ на паренхиму печени крыс, измененную в результате ожога кожи IIIБ степени на площади 10% поверхности тела. ГХ начинали вводить через 7 дней после ожога. Морфометрический анализ показал, что величина  $\Sigma$ НГ у интактных крыс была равна  $37,7 \pm 2,2$  на тест-площадь препарата. Через 2 сут после введения гормона  $\Sigma$ НГ была равной  $24,5 \pm 1,43$  ( $p < 0,01$  в сравнении с контролем —  $19,00 \pm 0,69$  и  $p > 0,05$  в сравнении с интактными животными). Через 20 сут после начала введения препарата  $\Sigma$ НГ составляла  $37,4 \pm 1,67$  против  $21,8 \pm 2,06$  в

Таблица 1

**Величина коэффициента нормализации паренхимы печени крыс и количество патологически измененных гепатоцитов на тест-площадь препарата ( $M \pm m$ )**

Патология печени	Сроки наблюдения, сут	Группы крыс	$\Sigma$ НГ/ $\Sigma$ ПГ	$p_1/p_2$	$\Sigma$ ПГ	$p_1/p_2$
$\text{CCl}_4$ -цирроз печени+ГХ (ув. $60 \times 1,5 \times 10$ )	30	1	$1,10 \pm 0,30$	$<0,01/>0,4$	$15,5 \pm 0,62$	$<0,01/>0,5$
		2	$2,60 \pm 0,78$		$10,9 \pm 1,41$	
		3	$3,46 \pm 0,26$		$10,0 \pm 1,39$	
$\text{CCl}_4$ -цирроз печени+ГХ+АТФ+регенератор (ув. $60 \times 1,5 \times 10$ )	2	1	$0,81 \pm 0,05$	$<0,01/>0,05$	$19,2 \pm 1,46$	$<0,01/0,1$
		2	$1,96 \pm 0,13$		$13,7 \pm 0,98$	
		3	$3,45 \pm 0,80$		$9,90 \pm 0,42$	
	7	1	$1,16 \pm 0,07$	$<0,01/>0,1$	$15,2 \pm 0,83$	$<0,01/>0,2$
		2	$2,33 \pm 0,06$		$12,0 \pm 0,17$	
		3	$3,45 \pm 0,80$		$9,90 \pm 0,42$	
	60	1	$1,50 \pm 0,10$	$<0,01/$ недостовечно	$14,1 \pm 0,98$	$<0,0/$ недостовечно
		2	$3,56 \pm 0,15$		$8,60 \pm 0,35$	
		3	$3,45 \pm 0,80$		$9,90 \pm 0,42$	
	120	1	$1,66 \pm 0,05$	$<0,01/$ недостовечно	$15,10 \pm 0,51$	$<0,01/>0,6$
		2	$3,06 \pm 0,20$		$11,00 \pm 0,81$	
		3	$3,45 \pm 0,80$		$9,90 \pm 0,42$	
$\text{CCl}_4$ -цирроз печени+ГХ (ув. $90 \times 1,5 \times 10$ )	60	1	$0,60 \pm 0,05$	$<0,01/$ недостовечно	$9,90 \pm 0,28$	$<0,01/$ недостовечно
		2	$2,02 \pm 0,16$		$6,50 \pm 0,25$	
		3	$2,06 \pm 0,06$		$6,60 \pm 0,39$	
Алкогольное поражение печени+ГХ (ув. $90 \times 1,5 \times 10$ )	7	1	$0,37 \pm 0,14$	$<0,01/$ недостовечно	$12,1 \pm 1,80$	$<\pm 0,01/$ недостовечно
		2	$1,78 \pm 0,56$		$6,7 \pm 1,10$	
		3	$1,80 \pm 0,68$		$7,2 \pm 0,80$	

Примечания: 1. 1 — группа контрольных крыс, не получавших ГХ; 2 — группа животных, получавших ГХ; 3 — группа интактных крыс.

2.  $p_1$  — статистически значимая разница между 1-й и 2-й группой животных;  $p_2$  — между 2-й и 3-й группой крыс.

3. Крысам в первом и третьем эксперименте для моделирования цирроза печени  $\text{CCl}_4$  вводили 4 мес по четыре раза в неделю, а во втором — 7 мес.

4. Регенератор мог содержать ХГч, так как его делали из пупочного канатика.

контроле;  $p < 0,01$  и  $p > 0,9$  в сравнении с интактными животными.

Большое значение в восстановлении ПИП имеет внутриклеточная регенерация, учение о которой было создано и разработано Д.С. Саркисовым и его школой [17].

Методом электронной морфометрии было изучено влияние ГХ на регенерацию гранулярного и агранулярного ретикулума и митохондрий у детей с хроническим персистирующим гепатитом и у животных с  $\text{ХрССl}_4$ -гепатитом [18]. При сопоставлении объемной плотности структур, поверхностной плотности мембран, количества структур на тест-площадь, периметра и площади усредненного элемента было обнаружено, что чередование гипертрофии и пролиферации изученных органелл в процессе внутриклеточной регенерации приводит к образованию новых структур гранулярного и агранулярного эндоплазматического ретикулума и митохондрий [19]. В результате этого в ПИП под влиянием ГХ нормализуется большинство показателей этих структур и восстанавливается субмикроскопическое строение цитоплазмы гепатоцитов. Эффект внутриклеточной регенерации проявляется уже через 12 ч после введения ГХ. Значения параметров ультраструктур у контрольных крыс на протяжении всего времени наблюдения (30 сут) оставались на более низком уровне, чем в группе животных, получавших гормон.

Таким образом, морфометрически строго доказано, что ГХ является эффективным стимулятором регенерации печени с различной патологией: он быстро и интенсивно стимулирует репаративную и внутриклеточную регенерацию и приводит к нормализации паренхимы ПИП за счет увеличения  $\Sigma\text{НГ}$  и снижения  $\Sigma\text{ПГ}$ . Такая динамика гепатоцитов под влиянием ГХ свидетельствует о его цитопротективном действии, направленном на коррекцию тканевого гомеостаза органа.

Приведенные данные позволяют говорить о возможности регенерационной терапии ПИП этим гормоном. Учение о регенерационной терапии печени было создано и разработано Б.П. Солопаевым и его школой [20].

**Пролонгированное действие ГХ на регенерацию и нормализацию ПИП.** Результаты лечения детей, больных хроническим персистирующим гепатитом, с использованием в комплексе с традиционной терапией

ей ГХ (табл. 2) показали, что уже через неделю после окончания одного курса лечения КНП увеличивается до  $2,22 \pm 0,28$  в сравнении с этим показателем до лечения ( $1,32 \pm 0,70$ ) при  $p < 0,02$ . Через 1—1,5 года после лечения он становится равным  $5,16 \pm 1,23$  при  $p < 0,01$  по сравнению с КНП до лечения, т.е. на эти сроки наблюдения данный показатель возрос соответственно в 1,7 и 3,9 раза в сравнении с исходным уровнем. Это говорит о том, что в течение длительного периода времени в печени детей, получавших один курс введения ГХ, продолжала увеличиваться интенсивность регенерационного процесса, что свидетельствует о пролонгированном действии этого препарата на регенерацию и нормализацию ПИП.

Как показало клиническое наблюдение [13] через 1—1,5 года после окончания курса лечения 30 детей с использованием ГХ, у 90% больных был получен стойкий положительный клинический эффект, а в сравняваемой группе из 32 детей, получавших только традиционную терапию, такой эффект был обнаружен в 9% случаев.

У крыс с  $\text{ССl}_4$ -циррозом КНП нормализовался к 60-м суткам после окончания введения ГХ, а через 4 мес (это достаточно продолжительный период наблюдения, учитывая срок жизни животных) его значение оставалось нормальным, т.е. действие гормона на стимуляцию регенерации и нормализацию цирротически измененной печени крыс оказалось пролонгированным [21]. Такое же действие ГХ обнаруживается в отношении площади просвета желчных капилляров гепатоцитов в ПИП [18].

**Мембраностабилизирующее действие ГХ.** Подсчет количества гепатоцитов с разрушенными (чаще разорванными) клеточными мембранами на тест-площадь препарата у детей, больных хроническим персистирующим гепатитом, показал, что до лечения таких клеток было 3,53, через неделю и 1—1,5 года после окончания одного курса терапии с использованием ГХ их наблюдалось соответственно 1,50 и 1,02, т.е. в 2,4 и 3,5 раза меньше, чем до лечения ( $p < 0,01$ ).

У тотально облученных крыс в дозе 4,5 Гр на 7-е и 21-е сутки после облучения количество таких гепатоцитов оказалось равным соответственно 5,0 и 5,5, а у облученных крыс, получавших ГХ, — 1,9 и 1,3 ( $p < 0,01$ ). У крыс с алкогольным поражением печени через 7

Т а б л и ц а 2

Состояние паренхимы печени детей с хроническим персистирующим гепатитом, получавших ГХ ( $M \pm m$ )

Время наблюдения (n=11)	$\Sigma\text{НГ}$	$p_1/p_2$	$\Sigma\text{ПГ}$	$p_1/p_2$	$\Sigma\text{НГ}/\Sigma\text{ПГ}$	$p_1/p_2$
До лечения	$12,1 \pm 1,12$	$<0,05/<0,01$	$9,9 \pm 0,80$	$<0,01/<0,01$	$1,32 \pm 0,17$	$<0,01/<0,01$
Через 1 нед после лечения	$15,1 \pm 1,25$		$7,20 \pm 0,45$		$2,22 \pm 0,28$	
Через 1—1,5 года после лечения	$19,5 \pm 2,17$		$4,40 \pm 0,60$		$5,16 \pm 1,23$	

П р и м е ч а н и е:  $p_1$  — статистически значимая разница результатов до лечения и через неделю после окончания лечения,  $p_2$  — до лечения и через 1—1,5 года после лечения.

дней после окончания введения этанола количество гепатоцитов с разрушенными клеточными мембранами равнялось 3,9, а после введения гормона — 1,2 ( $p < 0,05$ ) [9, 22]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что ГХ стабилизирует клеточные мембраны гепатоцитов в ПИП.

**Апоптическое действие ГХ.** Действие ХГч, индуцирующее апоптоз, выявлено онкологами при изучении его влияния на клетки злокачественных опухолей [23—25].

Об апоптическом действии ГХ на гепатоциты в ПИП судили по динамике  $\Sigma$ ПГ: во всех случаях и во все сроки исследования уменьшение значения этого показателя под влиянием ГХ было быстрым и достоверным ( $p < 0,01$ ). Это означает, что в печени после введения ГХ постоянно идет процесс очищения от избытка патологически измененных гепатоцитов, причем это происходит на фоне интенсивного восстановления паренхимы ПИП и при абсолютном отсутствии в ней признаков некроза. Каким-либо другим влиянием, кроме как апоптическим действием ГХ на патологически измененные гепатоциты, обнаруженную динамику  $\Sigma$ ПГ при стимуляции регенерации ПИП объяснить невозможно [21].

Можно допустить, что этот гормон может индуцировать апоптоз и в гепатоцитах, инфицированных вирусами гепатита.

**Антифибробластическое действие ГХ.** При визуальном изучении препаратов печени крыс с  $CCl_4$ -циррозом, вызванным введением  $CCl_4$  в течение 7 мес, обнаружено нарушение балочного расположения гепатоцитов: паренхима печени разделена широкими тяжами СТ, содержащими много клеточных элементов, на ложнодольки различной формы и величины. При серебрении по Гомори с последующим золочением в волокнах СТ обнаруживается больше коллагена, чем ретикулина. Через 2 и 4 мес после начала стимуляции регенерации с помощью ГХ в комплексе с АТФ и регенератором в паренхиме печени наблюдалось мало крупных ложнодолек. Тяжей СТ в препарате печени также было мало, встречались тонкие, разрыхленные, часто прерывающиеся соединительнотканые волокна. Иногда видны следы «бывших» волокон. Коллагена в препаратах печени было меньше, чем ретикулина.

Биохимическое изучение СТ показало, что в ткани печени интактных крыс содержалось  $0,165 \pm 0,05\%$  коллагена, а после окончания введения  $CCl_4$  —  $0,715 \pm 0,03\%$ ,

т.е. в 4 раза больше, чем в норме. В группе контрольных крыс через 2 и 4 мес после начала наблюдения в условиях спонтанной регенерации в ткани печени было соответственно  $0,614 \pm 0,17$  и  $0,586 \pm 0,06\%$  коллагена. В эти же сроки в ткани печени крыс после начала стимуляции регенерации содержание коллагена составляло  $0,527 \pm 0,08$  и  $0,414 \pm 0,08\%$ , т.е. в обеих группах животных количество коллагена с течением времени снижалось, но в опытной группе это происходило быстрее, чем в контрольной. Это согласуется с данными визуального изучения гистологических препаратов печени [21].

Через 2 сут после введения ГХ общее количество соединительнотканых клеток в цирротически измененной печени крыс уменьшилось на 41% по сравнению с содержанием их через сутки после введения и на 12,4% — по сравнению с циррозным контролем. Через 7, 14, 30 и 60 сут наблюдения количество этих клеток продолжало уменьшаться в сравнении с содержанием их в цирротически измененной печени контрольных крыс ( $p = 0,05$ ). В том числе уменьшалось количество фибробластов, ответственных в основном за образование основного вещества СТ и коллагеновых волокон. Подсчет их на тест-площадь препарата в 1-е и 2-е сутки после введения ГХ показал меньшее количество —  $0,79 \pm 1,22$  и  $0,89 \pm 0,14$  по сравнению с содержанием у контрольных крыс в эти же сроки —  $1,41 \pm 0,30$  и  $1,37 \pm 0,24$  при норме  $0,48 \pm 0,02$ , т.е. под влиянием гормона количество фибробластов снизилось по сравнению с контролем [26].

В СТ печени крыс с  $CCl_4$ -циррозом подсчитывали количество тучных клеток, которые выделяют гепарин и серотонин, принимают участие в образовании основного вещества СТ, влияют на фибрилlogenез, регулируют состав межклеточного вещества СТ. Установили, что под влиянием ГХ меняется количественный и качественный состав тучных клеток (табл. 3). У крыс, получавших ГХ, во все сроки наблюдения обнаружено снижение содержания всех форм этих клеток и их функциональной активности по сравнению с данными контрольной группы животных. Это способствует торможению фибрилlogenеза и образованию основного вещества СТ, что существенно влияет на усиление резорбции фиброза в ПИП под влиянием ГХ [27].

Известно, что ХГч непосредственно влияет на разрушение основного вещества СТ путем стимуляции ак-

Т а б л и ц а 3

**Количество тучных клеток в соединительной ткани цирротически измененной печени крыс**

Группы крыс	Сроки наблюдения, сут															
	2-е				7-е				60-е				120-е			
	О	Н	Р	Д	О	Н	Р	Д	О	Н	Р	Д	О	Н	Р	Д
Получавшие ГХ, АТФ и регенератор	101	29	25	47	82	26	9	48	211	46	52	124	94	16	9	68
Неполучавшие ГХ, АТФ и регенератор	198	66	60	72	410	108	126	176	354	89	123	142	285	79	98	108
Интактные	20															

П р и м е ч а н и е: О — общее количество, Н — нормальные тучные клетки, Р — дегранулированные (наиболее активные в функциональном отношении) или в стадии раздражения, Д — дегенерирующие тучные клетки.

тивности муциназы, которая способствует деполимеризации основного вещества [28].

Данные, демонстрирующие антифибробластическое действие ГХ, говорят о том, что этот препарат способствует резорбции избыточно разросшейся СТ в ПИП путем комплексного воздействия на различные компоненты системы СТ, причем эффект такого действия гормона проявляется уже на ранних стадиях регенерационного процесса.

**Липолитическое действие ГХ.** Для его изучения в гепатоцитах морфометрически определяли количество триглицеридов, или нейтральных жиров (НЖ). В гепатоцитах интактных крыс НЖ обнаружено в количестве 0—0,005% от доли объема этих клеток. Через 7 сут после ожога кожи крыс IIIБ степени с площадью 10% поверхности тела в гепатоцитах было  $0,26 \pm 0,7\%$  НЖ. Был введен ГХ. На 2-е и 20-е сутки после его введения количество НЖ соответственно стало равным  $1,1 \pm 0,2$  и  $0,4 \pm 0,03\%$ , а у контрольных крыс —  $4,5 \pm 0,6$  и  $4,0 \pm 0,9\%$ . После ожога кожи площадью 20% поверхности тела через 2 и 20 сут после введения ГХ НЖ в гепатоцитах содержалось  $2,6 \pm 0,3$  и  $1,4 \pm 0,1\%$ , а у контрольных животных —  $10,0 \pm 0,9$  и  $7,3 \pm 0,7\%$ .

В гепатоцитах крыс с острым этаноловым повреждением печени после двух ежедневных инъекций ГХ содержание НЖ оказалось значительно ниже ( $2,9 \pm 0,9\%$ ), чем у контрольных крыс ( $10,7 \pm 3,7\%$ ), а через 2 и 30 сут после введения ГХ их количество в гепатоцитах уменьшилось до  $8,6 \pm 0,7$  и  $1,0 \pm 0,4\%$  в сравнении с контролем —  $18,4 \pm 1,8$  и  $3,9 \pm 0,6\%$  [9].

У крыс с ХрССl<sub>4</sub>-гепатитом после отмены ССl<sub>4</sub> количество НЖ в гепатоцитах стало значительно выше нормального —  $28,3 \pm 2,64\%$  от доли объема гепатоцитов. Уже через 4 ч после одной инъекции ГХ содержание НЖ достоверно снизилось до  $20,4 \pm 0,9\%$ . Среднесуточное количество НЖ в гепатоцитах крыс при заборе материала через каждые 4 ч в течение 3 дней в 1-е, 2-е и 3-и сутки после введения ГХ было соответственно 11,9; 12,6 и 4,8%, а у контрольных крыс — 21,8; 27,5 и 8,1%, т.е. в условиях спонтанной регенерации содержание НЖ снижалось медленнее, чем при ее стимуляции [15].

В другом эксперименте в гепатоцитах крыс с ХрССl<sub>4</sub>-гепатитом через 10 сут после отмены ССl<sub>4</sub> количество НЖ было равным 28,2% от доли объема гепатоцитов, а у животных, получавших ГХ, — 9,18%. Через 2 мес после отмены ССl<sub>4</sub> в гепатоцитах контрольных крыс количество НЖ было еще высоким — 22,0%, а у крыс после введения ГХ на этот же срок оно оказалось значительно ниже — 1,4% [29].

Морфометрический анализ содержания НЖ в гепатоцитах детей с хроническим персистирующим гепатитом, получавших ГХ в комплексе с традиционной терапией, показал, что через неделю после окончания одного курса лечения количество НЖ снизилось у всех больных с жировой инфильтрацией печени до уровня 29—70%, в среднем на 39% в сравнении с содержанием жира до лечения [13].

Полученные данные о влиянии ГХ на количество НЖ в гепатоцитах при разной патологии печени свидетель-

ствуют о том, что во всех изученных случаях проявляется одна и та же закономерность, а именно — быстрое и значительное снижение степени жировой инфильтрации в ПИП под действием этого гормона.

**Ферменторегулирующее действие ГХ.** В гомогенате ткани печени крыс с ХрССl<sub>4</sub>-гепатитом изучали влияние ГХ на активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и алкогольдегидрогеназы (АДГ). Установлено, что на фоне выраженной стимуляции регенерации и нормализации ПИП после введения ГХ увеличивается активность ЛДГ и АДГ, повышается биоэнергетический потенциал клетки и биотрансформирующая резистентность гепатоцитов. Вероятно, этот гормон влияет на внутриклеточные механизмы регуляции каталитических свойств ферментов и активирует анаболические реакции метаболизма, что играет важную роль в осуществлении стимуляции регенерации и нормализации ПИП [30].

Выявлено, что в ткани печени крыс с ХрССl<sub>4</sub>-гепатитом под влиянием ГХ повышается активность урканиназы, фруктозо-1-фосфатальдолазы и аланинаминотрансферазы (АЛТ), что, скорее всего, говорит об усилении в печени синтеза этих ферментов [31].

В сыворотке крови кроликов с ХрССl<sub>4</sub>-гепатитом изучали активность АЛТ, которая на высоте патологии оказалась равной 119,8 ммоль/л·ч при норме 20,0 ммоль/л·ч. Введение ГХ способствовало значительному снижению активности фермента (78,0 ммоль/л·ч) уже после двух инъекций гормона. Еще больше она снизилась через 28 сут от начала его введения — 42,0 ммоль/л·ч.

Снижение в сыворотке крови кроликов активности АЛТ и увеличение ее в ткани печени крыс при одной и той же патологии в органе можно объяснить увеличением  $\Sigma$ НГ, снижением  $\Sigma$ ПГ и стабилизацией клеточных мембран гепатоцитов в паренхиме печени под влиянием ГХ.

У больных с алкогольным поражением печени при лечении их с использованием ГХ уже на 3—4-е сутки после начала введения гормона активность АЛТ, повышенная до лечения, оказалась близкой к норме, а к концу курса лечения — нормализовалась [32].

Активность лизосомальных ферментов в ткани ПИП под влиянием ГХ резко снижается, а некоторых из них — нормализуется на определенных стадиях регенерации, что говорит об уменьшении кatabолических процессов в печени под влиянием этого гормона [31].

В таком разнонаправленном регулирующем действии ГХ на активность ферментов в ПИП проявляется координирующее влияние гормона на функциональную активность органа [27].

**Желчегонное действие ГХ.** По мнению большинства исследователей, при хронической патологии печени развивается отек микроворсинок желчных капилляров гепатоцитов, что значительно уменьшает площадь их просвета и создает одно из основных препятствий для оттока желчи из этих клеток.

Электронно-микроскопический, в том числе и морфометрический, анализ показал, что в сравнении с нормой у крыс с ХрССl<sub>4</sub>-гепатитом площадь просвета желчных капилляров уменьшается в 3,4 раза и в среднем становится равной 3,5 усл. ед. против 11,8 в норме. Через 12 ч

после одной инъекции ГХ вследствие снижения отека ворсинок площадь просвета желчных капилляров увеличивается до 9,6 усл. ед. и через 48 ч нормализуется (11,0 усл. ед.), через 60 сут от начала введения гормона площадь просвета желчных капилляров остается в пределах нормы — 10,4 усл. ед. У контрольных крыс через 48 и 60 сут она еще не достигает нормальной величины (6,2 и 7,1 усл. ед.) при  $p=0,05$  в сравнении с крысами, получавшими ГХ [18].

Полученные данные говорят о быстрой и стойкой нормализации желчеотделения из гепатоцитов в ПИП под влиянием ГХ.

**Гипобилирубинемическое действие ГХ.** Об этом действии ГХ судили на основании определения в сыворотке крови кроликов с  $\text{ХрСCl}_4$ -гепатитом общего, свободного и связанного билирубина. После окончания введения  $\text{CCl}_4$  содержание общего билирубина увеличилось в 2,4 раза (0,7 мг%) в сравнении с нормой (0,3 мг%), свободного — в 4,7 раза (до 0,47 мг% против 0,1 мг% у интактных крыс). Содержание связанного билирубина изменилось незначительно в сравнении с нормой.

Через 2, 7 и 28 сут после начала введения ГХ количество общего билирубина стало равным соответственно 0,63; 0,60; 0,41 мг%, свободного — 0,2; 0,2; 0,1 мг%, т.е. количество общего и свободного билирубина в сыворотке крови кроликов с  $\text{ХрСCl}_4$  через 28 сут после введения гормона стало нормальным, а связанного — не изменилось.

Эти цифры показывают, что под влиянием ГХ происходит нормализация билирубинового обмена у кроликов с хроническим гепатитом.

У больных с алкогольным поражением печени и с билирубинемией после окончания курса лечения с использованием ГХ показатели билирубинового обмена в сыворотке крови нормализовались [32].

**Иммунорегулирующее действие ГХ.** Известно, что иммунная система играет большую роль в регуляции процессов регенерации [33].

С использованием мышей линии СВАхС<sub>57</sub>ВL изучали влияние ГХ на отдельные этапы иммуногенеза. Учение об этапах онтогенеза разработано Р.В. Петровым и его школой [34, 35].

В процессе исследований установлено, что ГХ обладает уникальной способностью разнонаправленно влиять на отдельные этапы иммуногенеза [36].

Обнаружено, что под влиянием ГХ в кровяном русле увеличивается количество стволовых клеток за счет усиления их миграции из костного мозга в кровотоки [37]. Так, у здоровых мышей при тотальном облучении в дозе 8 Гр через 8 сут после начала введения гормона количество кроветворных колоний в селезенке, образованных из стволовых клеток экранированных задних конечностей, равнялось  $53,0 \pm 5,0$ , т.е. в 3 раза больше, чем у контрольных мышей —  $17,0 \pm 1,2$ ;  $p < 0,05$ . У животных с  $\text{ХрСCl}_4$ -гепатитом под влиянием ГХ также в 3 раза усиливалась миграция стволовых клеток из костного мозга —  $13,3 \pm 1,7$  против  $4,3 \pm 0,9$  в контроле ( $p < 0,05$ ).

Миграцию Т-лимфоцитов из тимуса в кровотоки у мышей, облученных в дозе 8 Гр с экранизацией тимуса, оценивали по количеству антителообразующих клеток

(АОК) в селезенке при введении эритроцитов барана и клеток костного мозга. Оказалось, что под влиянием ГХ усиливается миграция Т-лимфоцитов из тимуса в кровотоки —  $213,0 \pm 15,8$  АОК против  $101,0 \pm 3,5$  АОК в контроле,  $p < 0,05$ .

Миграцию В-лимфоцитов из костного мозга оценивали по количеству АОК мышей, облученных в дозе 8 Гр с экранизацией берцовой кости при введении эритроцитов барана и клеток тимуса. Миграция В-лимфоцитов в кровотоки из костного мозга под влиянием ГХ усиливалась —  $78,0 \pm 6,6$  против  $33,0 \pm 2,78$  АОК в контроле,  $p < 0,05$ . Кооперацию Т- и В-лимфоцитов оценивали по количеству АОК тотально облученных мышей при введении им Т- и В-лимфоцитов с эритроцитами барана. Кооперация Т- и В-лимфоцитов под влиянием ГХ угнетается —  $38,0 \pm 6,1$  против  $82,0 \pm 6,4$  АОК в контроле,  $p < 0,05$ .

Для изучения влияния ГХ на антителообразование одной группе мышей вводили гормон одновременно с эритроцитами барана, а контрольным мышам вводили только эритроциты. Антителообразование под влиянием ГХ тормозится — 420,0 против 624,0 АОК в контроле, что имеет большое значение для торможения или прекращения хронизации патологического процесса в печени.

Способность ГХ неоднозначно влиять на разные этапы иммуногенеза играет большую роль в реализации стимуляции регенерации и нормализации структуры и функции ПИП.

В органах иммунной системы: тимус, селезенка, лимфоузлы, костный мозг, атрофически измененных введением в течение 7 мес  $\text{CCl}_4$ , было определено количество ЯСК. Оказалось, что у контрольных крыс после окончания введения  $\text{CCl}_4$  количество ЯСК в тимусе составляло  $129 \cdot 10^4 \pm 12 \cdot 10^4$  при норме  $260 \cdot 10^4 \pm 17 \cdot 10^4$ , в селезенке —  $291 \cdot 10^4 \pm 19,0 \cdot 10^4$  при норме  $425 \cdot 10^4 \pm 36 \cdot 10^4$ , в лимфоузлах —  $67 \cdot 10^4 \pm 6 \cdot 10^4$  при норме  $252 \cdot 10^4 \pm 11,0 \cdot 10^4$ . Значительное снижение количества ЯСК доказывает наличие атрофических изменений в этих органах.

После трех ежедневных введений ГХ количество ЯСК в тимусе, селезенке и лимфоузлах стало соответственно  $304 \cdot 10^4 \pm 36 \cdot 10^4$ ;  $511 \cdot 10^4 \pm 52 \cdot 10^4$  и  $168 \cdot 10^4 \pm 17 \cdot 10^4$ , а после 10 инъекций гормона в тимусе ( $206 \cdot 10^4 \pm 21 \cdot 10^4$ ) и селезенке ( $543 \cdot 10^4 \pm 23 \cdot 10^4$ ) приблизились к норме.

В костном мозгу после отмены  $\text{CCl}_4$  количество ЯСК, наоборот, было значительно больше ( $90 \cdot 10^6$ ), чем в норме ( $27 \cdot 10^6$ ), что говорит о задержке выброса клеток из костного мозга у крыс с  $\text{CCl}_4$ -циррозом печени. После введения трех инъекций ГХ количество ЯСК в костном мозге резко снизилось до  $14 \cdot 10^6 \pm 1 \cdot 10^6$ . Это подтверждает миграцию клеток из него под влиянием ГХ. После 10 инъекций гормона количество ЯСК оказалось даже несколько выше нормы.

Динамика ЯСК свидетельствует о том, что ГХ стимулирует репаративную регенерацию в атрофически измененных органах иммунной системы, что играет существенную роль в реализации механизма восстановления ПИП.

Изучение иммунных комплексов в сыворотке крови крыс с  $\text{CCl}_4$ -циррозом печени показало, что через ме-

сяц после отмены  $CCl_4$  содержание их увеличивается до  $540,0 \pm 57,3$  ед. опт. пл. по сравнению с содержанием их у интактных одновозрастных крыс —  $240,0 \pm 49$ ;  $p < 0,01$ . Через месяц после окончания курса введения ГХ содержание иммунных комплексов оказалось ниже ( $332,5 \pm 45,4$ ), чем в контроле на этот же срок ( $581,4 \pm 27,5$ );  $p < 0,01$  и  $p > 0,1$  в сравнении с нормой.

Полученные доказательства влияния ГХ на систему иммуногенеза расширяют представление о иммуномоделирующем действии этого гормона и свидетельствуют об одновременно происходящем усилении миграции иммунокомпетентных клеток в кровотоки и интенсивной репаративной регенерации атрофически измененных органов иммунной системы. Все это вместе дает мощный толчок к восстановлению структуры и функции патологически измененной иммунной системы. Такое проявление иммунорегулирующего действия ГХ влияет на многие процессы в организме, в том числе на регенерацию и нормализацию ПИП. Кроме того, открывается перспектива применения этого препарата для коррекции иммунодефицитов и аутоиммунопатологии, для угнетения антителообразования без цитотоксического действия на иммунокомпетентные клетки и их предшественники.

**Антиоксидантное, детоксицирующее действие ГХ.** Умеренная активность процессов перекисного окисления на мембранах клеток характерна для их нормальной жизнедеятельности. Однако при самых разнообразных патологических процессах в органах и тканях она может значительно повышаться, что осложняет коррекцию патологических изменений.

О влиянии ГХ на процессы перекисного окисления липидов судили на основании определения количества ДК в ткани печени крыс с  $ХрCCl_4$ -гепатитом. Результаты анализов показали, что у интактных животных в этом опыте количество ДК в ткани печени равнялось  $231,0 \pm 36,0$ , а на высоте развития гепатита после отмены  $CCl_4$  увеличивалось до  $459,3 \pm 63,3$ ;  $p < 0,01$  по сравнению с нормой. После двух ежедневных инъекций ГХ количество ДК стало нормальным ( $227,0 \pm 7,8$ ), а в контроле на этот срок оно было значительно выше —  $451,3 \pm 72,0$ ;  $p < 0,01$ . Через 10 сут после 4 инъекций гормона содержание ДК в ткани печени крыс оставалось в пределах нормы —  $282,1 \pm 13,7$ .

У крыс с циррозом печени через 45 сут после окончания введения 6 инъекций ГХ количество ДК в ткани печени составляло  $508,5 \pm 82,3$  при  $p < 0,01$  в сравнении с контролем на этот же срок —  $846,0 \pm 89,4$  и при  $p > 0,5$  в сравнении с содержанием ДК в печени одновозрастных интактных крыс —  $453,0 \pm 32,0$  [38, 39].

Следовательно, ГХ является эффективным антиоксидантом и способствует быстрой и стойкой нормализации процесса перекисного окисления липидов в ПИП.

**Заключение.** Обнаруженное многоплановое фармакологическое действие хорионического гонадотропина человека в дополнение к уже известному его гонадотропному действию расширяет представление об этом гормоне как о фармакологическом препарате.

Результаты экспериментальных и клинических исследований выявили 11 вариантов фармакологи-

ческого действия ХГч на патологически измененную печень с пролонгирующим эффектом, которое выражается в нормализации структурных элементов органа и его функциональной активности, в значительной нормализации иммунной системы организма при различных поражениях печени. Отсутствие видовой специфичности экспрессии рецептора ХГч дает возможность экстраполяции на человека результатов, полученных при изучении влияния ХГч в эксперименте на животных.

Выявление широкого спектра фармакологического действия ХГч на патологически измененную печень обосновывает возможность применения этого препарата для фармакотерапии заболеваний печени в комплексе с другими известными препаратами или, в некоторых случаях, как монотерапию.

## Литература

1. *Димитров Д.Я.* Хориальный гонадотропин человека. Пер. с болг. И.П. Папанова. М: Медицина; 1979; 143 с.
2. *Huhtaniemi J.T., Korenbrot C.C., Jaffe R.B.* Content of chorionic gonadotropin in human fetal tissues. *J Clin Endocrinol Metabol* 1975; 46(6): 994—997.
3. *Meyden N.W., Menlendii R.P., Leusden H.A.J.* Formation of hCG the human Fetaplacentation Unit. *Europ J Obstet Gynec* 1979; 9(5): 313—316.
4. *Borkowski A., Mugurdt C.* Human chorionic Gonadotropin in the plasma of normal nonpregnant subjects. *New Engl J Med* 1979; 301(6): 298—302.
5. *Braunstein C.D., Camadar V., Snanminathan N., Nade M.E.* Widespread distribution gonadotropin — like substance in normal Tissues. *J Clin Endocrin* 1979; 49(6): 917—925.
6. *Robertson D.W., Sugnam H., Hernander H. et al.* Studies on a human chorionic gonadotropin — like material present in nonpregnant subject. *Acta endocrinol* 1978; 89(3): 492—505.
7. *Yoshimoto J., Nolfen A.R., Hirose F. et al.* Human chorionic gonadotropin-like material present on normal human tissues. *Amer J Obstet and Gynec* 1979; 134(7): 729—735.
8. *Солопаева И.М.* Закономерность структурно-функционального обеспечения онтогенеза млекопитающих хорионическим гонадотропином. Диплом на открытие №199 от 23 апреля 2002 г. Вестник Рос акад естественных наук 2002; 2(2): 56.
9. *Солопаева И.М.* Хорионический гонадотропин в онтогенезе и онкогенезе (по материалам двух научных открытий и одной научной гипотезы): монография. Н. Новгород: Изд-во «Растр-НН»; 2007; 282 с.
10. *Солопаева И.М., Стефанов С.Б., Иванова Н.Л., Малюгин Г.В.* Способ количественного определения нейтрального жира в биоптатах печени. Лабораторное дело 1981; 11: 699—700.
11. *Стрелков Р.Б.* Метод вычисления стандартной ошибки и доверительных интервалов средних арифметических величин с помощью таблиц. Сухуми: Изд-во «Алашара», 1966; 41 с.
12. *Солопаева И.М.* Явление стимуляции регенерации и нормализации структуры и функции патологически

- измененной печени млекопитающих хорионическим гонадотропином. Диплом на открытие №121 от 25 августа 1999 г.
13. *Малюгин Г.В.* Результаты регенерационной терапии хронических гепатитов у детей хоригономом в комплексе с некоторыми биологически активными веществами. В кн.: Проблема регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических изменений. Сб. научн. тр. Горьк. мед. ин-та. Под ред. проф. Б.П. Солопаева. Горький; 1975; с. 357—360.
  14. *Смирнова Е.М.* Стимуляция регенерации печени с помощью биологически активных веществ. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Н. Новгород; 2001.
  15. *Иванова Н.Л.* Действие хорионического гонадотропина человека на печень крыс с хроническим токсическим гепатитом: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М; 1983.
  16. *Беляков М.А.* Влияние хориогонина на обратимость патологических изменений в печени после резекции и у неоперированных животных. В кн.: Проблемы регенерации патологически измененных органов и обратимость патологических изменений. Сб. научн. тр. Горьк. мед. ин-та. Под ред. проф. Б.П. Солопаева. Горький; 1975; с. 373—377.
  17. *Саркисов Д.С., Втюрин Б.В.* Электронная микроскопия деструктивных и регенераторных внутриклеточных процессов. М: Медицина; 1967.
  18. *Жданова Т.Ф.* Ультраструктура гепатоцитов при хроническом гепатите и стимуляции регенерации хорионическим гонадотропином. Автореф. дис. ... канд биол. наук. М; 1980.
  19. *Иванова Н.Л., Жданова Т.Ф.* Кинетика процесса регенерации при экспериментальном хроническом гепатите. В кн.: Регенерация. Адаптация. Гомеостаз. Сб. научн. тр. Горьк. мед. ин-та. Под ред. проф. Б.П. Солопаева. Горький; 1990; С. 37—43.
  20. *Солопаев Б.П.* Регенерация нормальной и патологически измененной печени. Экспериментальные основы регенерационной терапии болезней печени. Горький: Волго-Вятское кн. изд-во; 1980; 240 с.
  21. *Солопаева И.М.* Стимуляция регенерации нормальной и патологически измененной печени. Автореф. дис. ... док. мед. наук. Горький; 1969.
  22. *Солопаева И.М.* Средство для стабилизации клеточных мембран гепатоцитов. Патент РФ №2029560. В кн.: Изобретения; 1995; 6: 118.
  23. *Yanto Lunandi-Iskandar, Robert C. Gallo, Joseph L. Bryant* Treatment of cancer with human chorionic Gonadotropin. United States Patent №5.877.148. 1999.
  24. *Samaniego F., Bryant J.L., Liu N., et al.* Induction of programmed cell death in Kaposi's sarcoma cells by preparation of human chorionic Gonadotropin. J Nationat Cancer Inst.1999; 91(2): 135—143.
  25. *Филатова Е.Н., Аксенова Т.В., Хахина Ю.Ю., Барышников А.Ю., Новиков В.В., Солопаева И.М., Иванова Н.А.* Влияние хорионического гонадотропина человека на рост лимфосаркомы Плисса у крыс. Рос биотерапевтический журнал 2008; 7(3): 42—47.
  26. *Косых А.А.* Соединительная ткань печени в норме, при хроническом гепатите и циррозе печени в условиях регенерации: Автореф. дис. ... док. мед. наук. М; 1992.
  27. *Солопаева И.М.* Хорионический гонадотропин в биологии и медицине. Н. Новгород: Изд-во ННГУ; 2000; 189 с.
  28. *Catchpol et. al.* Endocrinology. 1950; 6: 277.
  29. *Солопаева И.М., Стефанов С.Б., Иванова Н.Л., Малюгин Г.В., Беляков М.А.* Морфометрический анализ содержания нейтрального жира в патологически измененной печени под влиянием гонадотропина хорионического. В кн.: Вопросы практической гастроэнтерологии. Сб. научн. тр. Центр. НИИ гастроэнтерологии. М — Калининград; 1979; №2; с. 106—107.
  30. *Зимин Ю.В., Солопаева И.М.* Влияние хорионического гонадотропина на активность лактатдегидрогеназы и алкогольдегидрогеназы патологически измененной печени. Бюлл экспер биологии и медицины 1994; 6: 590—591.
  31. *Блинова Т.В.* Роль лизосомальных ферментов в патогенезе экспериментальной патологии, регенерации и обратимости патологических изменений. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 1984.
  32. *Беляков М.А., Солопаева И.М.* Способ лечения алкогольных поражений печени. Патент РФ №2185189 от 05.01.2000.
  33. *Бабаева А.Г.* Регенерация и система иммуногенеза. М: Медицина; 1985; 255 с.
  34. *Петров Р.В., Хаитов Р.М.* Влияние гидрокортизона на отдельные этапы иммуногенеза. Бюлл экспер биол и мед 1975; 11: 63—64.
  35. *Петров Р.В.* Иммунология и иммуногенетика. М: Медицина; 1978; 338 с.
  36. *Герасимова Н.И.* К вопросу о механизме действия хорионического гонадотропина человека при стимуляции регенерации печени. В кн.: Экспериментальная патология печени. Сер. «Экспериментальная медицина»: Сб. научн. ст. Рига: Зинатне; 1983; 118—121.
  37. *Герасимова Н.И., Колпацникова И.Ф., Солопаева И.М.* Стимулятор миграции стволовых клеток в эксперименте. Авт. св-во №799764 от 31.01.1983. Бюлл изобрет; 1981; №4.
  38. *Солопаева И.М., Конторщикова И.Ф., Лобко З.Г.* Средство, проявляющее антиоксидантную активность. Авт. св-во №1821219. Изобретения; 1993; №20: 21.
  39. *Солопаева И.М., Конторщикова К.Н.* Влияние хорионического гонадотропина на нормализацию перекисного окисления липидов. Бюлл. экспер. биологии и медицины 1994; 6: 572—573.
  40. Регистр лекарственных средств России (РЛС). Энциклопедия лекарств. М: ООО «РЛС-2004»; 2004; 11: 256.
  41. *Funaro A., Sapino A., Ferranti B. et al.* Functional structural and distribution analysis of the chorionic gonadotrophin receptor using murine monoclonal antibodies. J Clin Endocrin Metab 2003; 88: 5537—5546.