

- осложнений // Ассоциация флебологов России. Всероссийское общество хирургов. М.: Медиа Сфера, 2010. 54 с.
2. Стойко Ю.М., Замятин М.Н. Современные возможности профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с высоким и очень высоким риском // Хирургия. Приложение к журналу *Consilium medicum*. 2007. № 2. С. 40–43.
 3. Яковлев В.Б., Яковлева М.В., Венозные тромбоэмболические осложнения: диагностика, лечение, профилактика // *Рос. мед. вестн.* 2002. № 2. С. 4–18.
 4. Adiguzel C., Iqbal O., Hoppenstead D. et al. Comparative anti-coagulant and platelet modulatory effects of Enoxaparin and Sulodexide // *Clinical and Applied Thrombosis // Hemostasis*. 2009. Vol. 15. No. 5. P. 501–511.
 5. Ansell J., Hirsh J., Hylek E. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 8th Ed // Chest*. 2008. Vol. 133, Suppl. 6 P. 160–198.
 6. Callas D.D., Hoppensteadt D.A., Jeske W. et al. Comparative pharmacologic profile of a glycosaminoglycan mixture, sulodexide, and a chemically modified heparin derivative, suleparoid // *Semin. Thromb. Hemost.* 1993. Vol. 19, suppl. 1. P. 49–57.
 7. Errichi B.M., Cesarone B.M., Belcaro G. Prevention of recurrent deep vein thrombosis with Sulodexide: the sanval registry // *Angiology*. 2004. Vol. 55. No. 3. P. 243–249.
 8. Garcia D.A., Regan S., Crowther M. et al. The risk of hemorrhage among patients with Warfarin-associated coagulopathy // *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. Vol. 47. P. 804–808.
 9. Harenberg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide // *Med. Res. Rev.* 1998. Vol. 18. P. 1–20.
 10. Heit J.A. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management // *Semin. Thromb. Hemost.* 2002. Vol. 28, suppl. 2. P. 3–13.
 11. Hoepfer M.M., Mayer E., Simonneau G., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Circulation*. 2006. Vol. 113. P. 2011–2020.
 12. Kroegel C., Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis // *Respiration*. 2003. Vol. 70. No. 1. P. 7–30.
 13. Lasierra C.J., Coronel G.P. et al. A study on the safety, efficacy and efficiency of Sulodexide compared with Acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis // *Angiology*. 2006. Vol. 57, No. 1. P. 53–64.
 14. Lauver D.A., Lucchesi B.R. Sulodexide: a renewed interest in this glycosaminoglycan // *Cardiovasc. Drug Rev.* 2006. Vol. 24. P. 214–226.
 15. Ofosu F.A. Pharmacological actions of sulodexide // *Semin. Thromb. Hemost.* 1998. Vol. 24. P. 127–138.

Поступила в редакцию 14.01.2011.

ON SECONDARY PREVENTION OF PULMONARY EMBOLISM RECURRENCES

O.N. Krasnyukova¹, I.V. Naumova¹, E.V. Kinyaikina¹, E.D. Buyakova²
¹Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia), ²Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1 (57 Aleutskaya St. Vladivostok 690990 Russia)

Summary – Based upon 102 clinical observations, the authors have studied the capability of sulodexide to conduct secondary prevention of recurrences of pulmonary embolism, compared to the standard methods of prescribing indirect anticoagulants (warfarin). Introduction of sulodexide proved to have considerable efficiency to prevent recurrences of the disease, and was associated with a lesser quantity of haemorrhagic complications. The author draws a conclusion that sulodexide can be recommended to be used in medical practice to conduct secondary prevention of pulmonary embolism as an alternative of warfarin.

Key words: pulmonary embolism, warfarin, sulodexide.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 2, p. 48–50.

УДК 612.015.1:[612.662+618.17-008.8

СЕКРЕТОРНО-СИНТЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ КРОВИ И ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ У ЖЕНЩИН ПРИ ОВУЛЯЦИИ И АНОВУЛЯЦИИ

И.А. Храмова

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: лизосомные ферменты, макрофаги, менструальный цикл.

Описаны результаты исследования стабильности лизосомных мембран и секреторно-синтетической активности моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у 56 здоровых женщин детородного возраста с овуляторным и ановуляторным менструальным циклом. У женщин с овуляторным менструальным циклом показатель стабильности лизосомных мембран, секреции лизосомных ферментов моноцитов/макрофагов в день предполагаемой овуляции и в предовуляторный период оставались на одном уровне при незначительном снижении синтеза лизоцима во время овуляции. У женщин с ановуляторным циклом в период вероятной овуляции (13–15-й день) наблюдалась выраженная лабилизация лизосомных мембран со значительным увеличением секреции и снижением синтеза лизоцима.

Проблема репродуктивного здоровья женщины чрезвычайно многопланова. Она имеет социальное и биологическое значение и определяется физическим развитием, уровнем заболеваемости, частотой абортов,

Храмова Ирина Афанасьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ВГМУ; тел.: 8 (4232) 27-26-87.

применением средств контрацепции [1, 2, 8]. Полноценность формирования и функционирования репродуктивной системы определяется взаимодействием нервной, эндокринной и иммунной систем организма [5, 6]. Социально значимым показателем нарушения ее деятельности служит бесплодие различного генеза [3]. Одной из основных причин, мешающих наступлению беременности, является отсутствие полноценных овуляторных менструальных циклов [1, 7]. Отсутствие овуляции может приводить к маточным кровотечениям и аменорее, патогенетически связано с наличием миомы матки, эндометриоза, гиперпластических процессов в эндометрии. К сожалению, гормональное лечение ановуляторных менструальных циклов не всегда приводит к положительным результатам.

Овуляция зрелого фолликула происходит при действии возрастающей концентрации лютеинизирующего гормона на фоне оптимальных соотношений

других половых гормонов [3, 6, 10]. Разрыв стенки фолликула происходит за счет истончения ткани яичника в соответствующем месте, нарушения кровообращения, ферментативного воздействия гиалуронидазы и диастазы [7].

Изменение гормонального статуса в разные фазы менструального цикла, несомненно, отражается и на состоянии стабильности лизосомных мембран, синтезе и секреции ферментов моноцитов/макрофагов, модулируя их структурно-функциональное состояние. Вариации активности моноцитов крови и перитонеальных макрофагов под гормональными влияниями в процессе менструального цикла могут оказывать дополнительное воздействие на тканевые процессы через лизосомные ферменты, обладающие разнообразными регуляторными и эффекторными свойствами [11].

В этом отношении изменение внеклеточной активности лизосомных ферментов при лабильности лизосомных мембран моноцитов/макрофагов может играть определенную роль в процессе овуляции. В частности, при активации макрофагов возникает усиление синтетических, секреторных процессов в клетках, интенсифицируется выход лизосомных ферментов из клеток. Секреция данных ферментов сопряжена с состоянием стабильности лизосомных мембран клеток: при их лабильности происходит повышение уровня выхода ферментов, при стабилизации – снижение [11].

Целью настоящего исследования послужила оценка потенциальной роли лизосомных ферментов моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у здоровых женщин при овуляции и ановуляции.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ клинико-цитологических показателей у 56 здоровых женщин 25–36 лет с овуляторным и ановуляторным менструальными циклами (40 и 16 человек соответственно). Исследования проводились в период предполагаемой овуляции (13–15-й день цикла) и в предовуляторный период (10–12-й день цикла).

Для диагностики овуляции применялись методы клинического обследования согласно принятым стандартам с дополнительной фолликулометрией и тестами гормональной диагностики (ректальная температура, арборизация шеечной слизи, кольпоцитология). Всем женщинам определялся уровень прогестерона во 2-ю фазу менструального цикла на 7-й день после предполагаемой овуляции [2, 6].

Обследования проводились с учетом информированного согласия женщин. При первичном обращении забиралась кровь и с целью получения перитонеальных макрофагов выполнялась пункция заднего свода влагалища.

Моноциты крови выделяли на градиенте плотности фиколл-верографина с последующим прикреплением к поверхности стекла [11]. Перитонеальные макрофаги выделялись из суспензии путем прикрепления клеток к поверхности стекла в течение 60 мин при температуре 37°C.

Таблица 1

ПСЛМ моноцитов крови и перитонеальных макрофагов при овуляторном и ановуляторном менструальном циклах, $M \pm t$

Период цикла		ПСЛМ, %	
		моноцитов	макрофагов
10–12-й день		82,5±1,3	87,6±1,1
13–15-й день	овуляторного цикла	83,8±1,3	89,6±1,7
	ановуляторного цикла	88,4±1,0*	97,7±1,9*

* Здесь и в табл. 2 и 3: разница с показателями овуляторного цикла и предовуляторным периодом (10–12-й день) статистически значима.

Определение стабильности лизосомных мембран моноцитов/макрофагов проводилось после культивирования их в среде 199 (с 0,5% стерильного L-глутамина и 2,5% смешанной человеческой сыворотки, прогретой в течение 30 мин при 56°C) в течение 12–15 часов при 37°C. В надклеточном слое микрометодом вычисляли концентрацию секретированного лизоцима [4]. Для определения уровня внутриклеточного лизоцима проводили разрушение культивируемых клеток путем 4–6-кратного замораживания–оттаивания с последующим применением микрометода [4]. Содержание общего лизоцима вычисляли путем сложения секретированного и внутриклеточного показателей. Показатель стабильности лизосомных мембран (ПСЛМ) рассчитывали в процентах отношения секретированного лизоцима к общему [2].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием критериев Стьюдента, Манна–Уитни и Уилкинсона в прикладной программе Statistica 5 [9].

Результаты исследования. ПСЛМ моноцитов крови и перитонеальных макрофагов, синтез и секреция лизосомного лизоцима у женщин с овуляторным и ановуляторным циклами в предовуляторный период не различались между собой. ПСЛМ моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у женщин с ановуляторным менструальным циклом в день предполагаемой овуляции лишь незначительно превышал таковой предовуляторного периода. Выраженный подъем ПСЛМ моноцитов/макрофагов отмечен на 13–15-й день при ановуляторном цикле, что свидетельствовало о повышенной лабильности лизосомных мембран клеток (табл. 1).

Секреция лизоцима моноцитами крови и перитонеальными макрофагами на 13–15-й день менструального цикла при ановуляции оказалась значительно выше, чем в предовуляторный период. У женщин с овуляторным менструальным циклом секреторная активность моноцитов/макрофагов в день предполагаемой овуляции и в предовуляторный период практически не различалась (табл. 2).

При ановуляции отмечалось снижение синтетической активности моноцитов крови и перитонеальных макрофагов на 13–15-й день цикла по сравнению с предовуляторным периодом. При овуляторном менструальном цикле этот показатель во время

Таблица 2

Секреторная активность моноцитов крови и перитонеальных макрофагов при овуляторном и ановуляторном менструальном циклах, $M \pm t$

Период цикла		Секретированный лизоцим, мкг/мл	
		моноцитов	макрофагов
10–12-й день		0,75±0,01	0,90±0,03
13–15-й день	овуляторного цикла	0,73±0,03	0,87±0,02
	ановуляторного цикла	0,87±0,03*	0,96±0,03*

Таблица 3

Уровень синтеза лизоцима моноцитами крови и перитонеальными макрофагами при овуляторном и ановуляторном менструальном циклах, $M \pm t$

Период цикла		Внутриклеточный лизоцим, мкг/мл	
		моноцитов	макрофагов
10–12-й день		0,45±0,01	0,65±0,02
13–15-й день	овуляторного цикла	0,46±0,02	0,67±0,02
	ановуляторного цикла	0,36±0,02*	0,57±0,03*

овуляции лишь незначительно превосходил уровень предовуляторного периода (табл. 3).

Обсуждение полученных данных. Таким образом, у женщин с овуляторным менструальным циклом в день предполагаемой овуляции и в предовуляторный период выявлены одинаковые ПСЛМ и уровни секреции лизоцима. Отмечались лишь незначительное снижение синтеза лизоцима в день предполагаемой овуляции по сравнению с предовуляторным периодом. При ановуляции на 13–15-й день цикла происходило выраженное повышение ПСЛМ и секреции лизоцима, а синтез лизоцима имел тенденцию к снижению.

Результаты исследования свидетельствуют об изменении секреторно-синтетической активности моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у женщин с ановуляторным менструальным циклом. Повышенная лабильность лизосомных мембран этих клеток при ановуляции может быть следствием гормональных нарушений, в частности циклической секреции гормонов гипофиза: фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и пролактина. Неадекватное соотношение этих гормонов приводит к нарушению фолликулярной фазы менструального цикла с отсутствием овуляции зрелого фолликула [2, 6]. Ановуляция сопровождается повышенным образованием эстрадиола, находящегося в прямой зависимости от фолликулостимулирующего гормона и обладающего лабилизирующим действием на лизосомные мембраны клеток [12].

Полученные результаты позволяют говорить о немаловажной роли моноцитов крови и перитонеальных макрофагов в функционировании репродуктивной системы женщины. Значительное повышение активности лизосомных ферментов за счет возможной лабилизации лизосомных мембран этих клеток

в процессе менструального цикла может привести к нарушению овуляции зрелого фолликула с развитием ановуляции, и как следствие этого – к эндокринному бесплодию.

Литература

1. Краснополянская К.В., Калугина А.С. Значение лютеинизирующего гормона при контролируемой суперовуляции гонадотропинами в программах экстракорпорального оплодотворения // *Акушерство и гинекология*. 2006. № 1. С. 3–8.
2. Крыжановский Г.Н., Акмаев И.Г., Гагаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии // *Аллергология и иммунология*. 2008. Т. 9, № 3. С. 263.
3. Лечение женского и мужского бесплодия. *Вспомогательные репродуктивные технологии / под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева*. М.: МИА, 2005. 592 с.
4. Мотавкина Н.С., Шаронов А.С., Ковалев Б.М. Микрометоды в иммунологии. Владивосток: Изд-во ДВГУ, 1987. 184 с.
5. Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Перминова С.Г. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия у женщин // *Гинекология*. 2004. Т. 6, № 6. С. 323–325.
6. Назаренко Т.А., Смирнова А.А. Индукция моно- и супер-овуляции: оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг // *Патология репродукции*. 2004. № 1. С. 36–41.
7. Никитин А.И. Некоторые вопросы фолликулогенеза, оплодотворения при проведении процедур вспомогательной репродукции // *Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева*. М.: МИА, 2005. С. 31–42.
8. Овсянникова Т.В. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии // *Гинекология*. 2004. Т. 6, № 3. С. 121–123.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica. М.: Медиа сфера, 2002. 305 с.
10. Репина М.А., Корнилов Н.В. Триггер финального созревания фолликулов // *Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева*. М.: МИА, 2005. С. 61–70.
11. Шаронов А.С. Фагоциты, лизосомы, мембраны. Владивосток: Дальнаука, 2007. 128 с.
12. Шаронов А.С., Храмова И.А. Фагоцитарная активность и состояние стабильности лизосомных мембран мононуклеарных фагоцитов крови у женщин с гипо- и гиперэстрогемией // *Российский иммунолог*. 2008. Т. 2 (11), № 2–3. С. 301.

Поступила в редакцию 27.05.2010.

SECRETORY AND SYNTHETIC ACTIVITIES OF BLOOD MONOCYTES AND PERITONEAL MACROPHAGES IN WOMEN IN CASE OF OVULATION AND ANOVULATION

I.A. Khramova

Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia)

Summary – The paper describes results of researches into the stability of lysosomal membranes and secretory and synthetic activity of blood monocytes and peritoneal macrophages in 56 healthy women of child-bearing age with ovulatory and anovulatory menstruation. In women with ovulatory menstruation, the indices of lysosomal membrane stability, secretion of lysosomal enzymes of monocytes/macrophages during probable ovulation day and preovulatory period remained unchanged, given minor decrease in the synthesis of lysosime during ovulation. In women with anovulatory menstruation during probable ovulation (13–15th days) there was obvious labilisation of lysosomal membranes with considerable increase in the secretion and decrease of synthesis of lysosime.

Key words: lysosomal enzymes, macrophages, menstruation.