

## Литература

1. Звечицкий М.А., Воронцова А.В., Ханафиев Г.Х. и др. Перспективы использования прожестожеля для повышения приемлемости заместительной гормональной терапии у женщин с дефицитом половых стероидов // Российский вестник акушера-гинеколога. 2004. № 2. С. 58–61.
2. Кулаков В.И., Сметник В.П., Краснов В.Н. и др. Аффективные расстройства после овариоэктомии: психосоматические и терапевтические аспекты // Лечащий врач. 1999. № 10. С. 18–21.
3. Моргулис Ю.В., Потеекаев Н.Н., Корсуновская И.М. Терапевтическая коррекция состояния кожи у женщин после хирургической менопаузы // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16, № 19. С. 1257–1262.
4. Покуль Л.В. Прогностическая значимость клона CD34 в изучении кровотока влагалища у женщин с постовариоэктомическим синдромом // Кубанский научный медицинский вестник. 2009. №2. С. 114–120.
5. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е.М. Вихляевой. М.: МИА, 2002. 768 с.
6. Рябцева И.Т., Шаповалова К.А. Заместительная эстрогенная терапия при синдроме постовариоэктомии // Журнал акушерства и женских болезней. 2002. Т. LI, вып. 1. С. 64–67.
7. Юренина С.В. Эффективность препарата дивигель у пациенток с хирургической менопаузой // Журнал акушерства и женских болезней. 2001. Т. L, вып. 4. С. 72–73.

Поступила в редакцию 25.12.2010.

#### ALTERNATIVE WAYS OF TREATING NEUROVEGETATIVE DISORDERS IN WOMEN WITH SURGICAL MENOPAUSE COMPLICATED BY POSTOVARIOECTOMIC SYNDROME

O.V. Peshikov  
Chelyabinsk State Medical Academy (64 Vorovsky St. Chelyabinsk 454092 Russia)

*Summary* – The author has examined 25 women aged 46 to 55 years with light postovarioectomic syndrome applying phytotherapy with cimicifuga extract. In one month, there was a reliable reduction in manifestations of a number of symptoms, and in three months there were almost no neurovegetative disorders. The author comes to a conclusion that cimicifuga extract is safe, efficient alternative method of treating neurovegetative symptoms of the postovarioectomic syndrome of light degree, given contraindications for hormonal replacement therapy.

**Key words:** surgical menopause, postovarioectomic syndrome, cimicifuga extract.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 3, p. 56–58.

УДК 618.14-002:612.017:612.1

### ВЗАИМОСВЯЗЬ СЕКРЕТОРНО-СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В МОНОЦИТАХ/МАКРОФАГАХ С УРОВНЕМ СЕКРЕЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 МОНОЦИТАМИ КРОВИ ПРИ ЭНДОМЕТРИТЕ

И.П. Кольцов<sup>1</sup>, И.А. Храмова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет (680000 г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35),

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

**Ключевые слова:** макрофаги, интерлейкин-8, метрэндометрит.

Исследованы уровень секреции интерлейкина-8 моноцитами крови, состояние стабильности лизосомных мембран и секреторно-синтетическая активность моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у 15 здоровых женщин и 32 больных острым и хроническим метрэндометритом в возрасте 18–36 лет. Выявлено, что при воспалительном процессе в матке у женщин происходит повышение уровня секреции интерлейкина-8 моноцитами крови, лабильзация лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов, что сопровождается повышением показателя стабильности лизосомных мембран и уровня секреции лизоцима. Повышение синтетической активности моноцитов/макрофагов сочетается с повышением уровня секреции интерлейкина-8 моноцитами крови при остром метрэндометрите. При хроническом же воспалительном процессе в матке повышение секреции интерлейкина-8 сопровождается отставанием синтеза лизоцима.

Воспалительные заболевания стоят на первом месте среди других заболеваний женской половой системы и составляют среди них 60–65 %. Возросший интерес к данной патологии в настоящее время связан с омоложением контингента болеющих, с онкогенным действием вирусов, возможностью передачи инфекции плоду. Несвоевременное лечение приводит здесь к хронизации процесса, является причиной

бесплодия, тазовых болей, внематочной беременности. Изменение показателей иммунной системы при остром и хроническом воспалении матки и ее придатков является предметом многочисленных исследований [1, 2, 7].

Характер и развитие воспалительного процесса значительным образом определяют клетки макрофагальной системы, прежде всего моноциты крови и тканевые макрофаги. Вариант течения заболевания зависит от своевременности и полноценности их включения в патологический процесс и переключении нейтрофильной реакции на реакцию моноцитарно-макрофагальных клеток с выделением ими конститутивного лизоцима [2, 4]. При нарушении синтеза и секреции этого фермента непереваренные продукты фагоцитоза могут длительное время оставаться во вторичных лизосомах, а повышение содержания лизосом в моноцитах, связанное с их активацией, влечет за собой участие этих клеток в деструктивных процессах в тканях. Недостаточность же лизосомного аппарата макрофагальных клеток играет важную роль в патогенезе спаечного процесса в половых органах [4].

Активация клеток макрофагальной системы – важный аспект их участия в биологических реакциях организма: воспалении, иммунном ответе, регенерации

Кольцов Игорь Петрович – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии с курсом клинической иммунологии ДВГМУ; e-mail: koltcov-55@mail.ru

[1, 2, 4]. При активации макрофагов возникает усиление синтетических, секреторных процессов в клетках, в частности усиление выхода лизосомных ферментов и выработки интерлейкина-8 [5, 7, 9]. Секретия лизосомных ферментов сопряжена с состоянием стабильности лизосомных мембран клеток: при их лабилизации повышение выхода ферментов, при стабилизации – снижение [6, 8].

Целью настоящего исследования послужил анализ сопряженности состояния лизосомных мембран, секреторно-синтетической активности моноцитов крови и перитонеальных макрофагов с процессом активации этих клеток у женщин с острым и хроническим метроэндометритом.

**Материал и методы.** Обследованы 32 женщины с острым (16 человек) и хроническим (16 человек) метроэндометритом в возрасте от 18 до 36 лет, находившиеся на лечении в гинекологическом отделении городской клинической больницы № 1 Владивостока. Контрольную группу составили 15 условно здоровых женщин, обратившихся к врачу-гинекологу за консультациями. Все исследования проводились с учетом информированного согласия пациенток.

Диагноз воспалительного процесса был поставлен на основании клинико-лабораторного и инструментального обследования, согласно принятым стандартам. Выделение моноцитов проводилось на градиенте плотности фиколл-верографина центрифугированием крови в течение 30 мин при 400G с последующим отсасыванием микропипеткой кольца градиента. Клетки прикреплялись к поверхности стекла в течение 60 мин при температуре 37°C. Перитонеальные макрофаги получали из суспензии, взятой методом пункции заднего влагалищного свода, и также выделяли посредством их прикрепления к поверхности стекла.

Концентрацию клеток подсчитывали в камере Горяева и доводили ее стерильным физиологическим раствором до  $6 \times 10^6$ /мл. Определение стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов с расчетом показателя стабильности выполняли методом культивирования выделенных клеток в культуральной среде (среда 199 с 0,5% стерильного L-глутамин и 2,5% смешанной человеческой сыворотки, прогретая в течение 30 мин при 56°C) в течение 12–15 часов при 37°C. Микрометодом определяли уровень секретированного лизоцима (Лсекр), а после 4–6-кратного замораживания-оттаивания культивируемых клеток – общего лизоцима (Лобщ – секретированный плюс внутриклеточный). На основании полученных данных высчитывали показатель стабильности лизосомных мембран (ПСЛМ) по формуле:  $ПСЛМ = Лсекр/Лобщ \times 100\%$ .

По результатам оценки разницы Лобщ после и до культивирования определяли количество синтезированного лизоцима (Лсинт) [6].

Проведенные ранее исследования выявили выраженные колебания ПСЛМ в зависимости от фазы менструального цикла. Наибольший его подъем

наблюдался в день предполагаемой овуляции с последующим снижением до оптимального значения (53–58%) на 19–21-й день цикла. Поэтому обследование выполнялось во вторую фазу менструального цикла.

Определение уровня интерлейкина-8 в супернатанте культивированных клеток (оценивалась секретия интерлейкина-8 моноцитами крови) проводилось методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США).

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета программ Statistica 6 на основе методов вариационного анализа [3].

**Результаты исследования.** У здоровых женщин уровень секретии интерлейкина-8 моноцитами крови составил 90–140 пг/мл/ $10^6$  кл. При остром воспалительном процессе происходило возрастание уровня секретии этого цитокина до 300–400 пг/мл/ $10^6$  кл, а при хроническом воспалении – до 1100–1350 пг/мл/ $10^6$  кл, что соответствует различной степени активации клеток-продуцентов интерлейкина. При этом состояние стабильности лизосомных мембран моноцитов и перитонеальных макрофагов, их секреторная и синтетическая активность при разном уровне секретии интерлейкина-8 имели различия у здоровых и больных женщин.

При остром метроэндометрите наряду с увеличением секретии интерлейкина-8 происходило повышение ПСЛМ моноцитов крови и перитонеальных макрофагов по сравнению со здоровыми женщинами. Еще больше возрастал ПСЛМ моноцитов/макрофагов у женщин с хроническим метроэндометритом, имеющим высокий уровень секретии интерлейкина-8 (табл. 1).

Параллельно с лабилизацией лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов происходило увеличение секретии клеточного лизоцима. При этом наиболее выраженная секретия регистрировалась у женщин с хроническим метроэндометритом, у которых наблюдается более высокий уровень секретии моноцитами крови интерлейкина-8 (табл. 2).

Наряду с повышением уровня интерлейкина-8 у женщин с острым и хроническим метроэндометритом повышается и синтез лизоцима моноцитами/макрофагами. Однако имелись заметные различия между синтезом лизоцима и уровнем интерлейкина-8

**Таблица 1**  
ПСЛМ моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у здоровых и больных женщин ( $M \pm m$ )

| Группа                          | ПСЛМ, %                 |                         |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                 | моноцитов               | макрофагов              |
| Здоровые                        | 53,8±1,3                | 59,6±1,4                |
| С острым метроэндометритом      | 57,5±1,2 <sup>1</sup>   | 63,7±1,1 <sup>1</sup>   |
| С хроническим метроэндометритом | 64,7±2,7 <sup>1,2</sup> | 69,3±2,5 <sup>1,2</sup> |

<sup>1</sup>Разница с группой «здоровые» статистически значима.

<sup>2</sup>Разница с группой «острый эндометрит» статистически значима.

Уровень секреции и синтеза лизоцима моноцитами крови и перитонеальными макрофагами у здоровых и больных женщин ( $M \pm m$ )

Таблица 2

| Группа                     | Лсекр, мкг/мл          |                          | Лсинт, мкг/мл          |                        |
|----------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
|                            | моноцитов              | макрофагов               | моноцитов              | макрофагов             |
| Здоровые                   | 0,76±0,03              | 0,90±0,07                | 0,44±0,01              | 0,70±0,01              |
| С острым эндометритом      | 0,85±0,02 <sup>1</sup> | 0,98±0,03                | 0,57±0,05 <sup>1</sup> | 0,79±0,03 <sup>1</sup> |
| С хроническим эндометритом | 0,95±0,06 <sup>1</sup> | 1,20±0,08 <sup>1,2</sup> | 0,59±0,07 <sup>1</sup> | 0,80±0,03 <sup>1</sup> |

<sup>1</sup>Разница с группой «здоровые» статистически значима.

<sup>2</sup>Разница с группой «острый эндометрит» статистически значима.

у пациенток с острым и хроническим течением заболевания. Если при хроническом метроэндометрите отмечалось более выраженное, чем при остром, повышение секреции интерлейкина-8 моноцитами, то синтез лизоцима моноцитами/макрофагами при хроническом воспалительном процессе возрастал незначительно и практически находился на одном уровне с синтезом лизоцима при остром метроэндометрите (табл. 2).

**Обсуждение полученных данных.** При хроническом метроэндометрите по сравнению с острым отмечен более высокий уровень секреции интерлейкина-8 моноцитами крови. Повышение уровня секреции шло одновременно с процессом лабализации лизосомных мембран и повышением секреции лизосомного лизоцима моноцитами крови и перитонеальными макрофагами. Наиболее выраженным этот процесс был при хроническом метроэндометрите. По-видимому, данные внутриклеточные реакции связаны с разной активацией моноцитов/макрофагов при остром и хроническом воспалении. Синтез лизоцима при активации моноцитов и перитонеальных макрофагов также повышался, но это повышение при хроническом метроэндометрите имело ограниченный характер.

Таким образом, при остром метроэндометрите наряду с повышением уровня секреции интерлейкина-8 моноцитами крови развивались лабализация лизосомных мембран, повышение как секреции, так и синтеза лизоцима моноцитами и перитонеальными макрофагами. При хроническом метроэндометрите имели место высокий уровень секреции интерлейкина-8 моноцитами, выраженная лабализация лизосомных мембран, высокий уровень секреции лизоцима моноцитами и перитонеальными макрофагами при относительно невысоком уровне синтеза этого фермента. Можно предположить, что неоптимальное повышение активности моноцитов/макрофагов с нарушением в них секреторно-синтетических процессов при воспалении женских половых органов может привести к хронизации процесса, частым обострениям воспаления и отсутствию эффекта от антибактериальной терапии.

Учитывая разный уровень активации моноцитов/макрофагов, оцениваемый по уровню секреции интерлейкина-8 моноцитами крови при остром и хроническом метроэндометрите, для лечения данных

заболеваний можно рекомендовать дифференцированный подход к иммунокорректирующей терапии. Контролем успешности лечения служит снижение секреции интерлейкина-8 моноцитами крови и восстановление ПСЛМ до показателей у здоровых женщин.

#### Литература

- Бехало В.А., Сысолятина Е.В., Назурская Е.В. Регуляция врожденного иммунного ответа в очаге хронического воспаления // *Иммунология*. 2009. Т. 30, № 3. С.184–189.
- Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 272 с.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica. М.: Медиа сфера, 2002. 305 с.
- Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы: развитие, активация, эффекторные функции // *Rus. J. Immunol.* 1999. Vol. 4, No. 1. P. 9–15.
- Чередеев А.Н. Количественная и функциональная оценка Т- и В-систем иммунитета у человека // *Общие вопросы патологии*. М.: ВИНТИ, 1976. Т. 4. С. 124–160.
- Шаронов А.С. Фагоциты, лизосомы, мембраны. Владивосток: Дальнаука, 2007. 128 с.
- Швидченко И.Н., Быковская Е.Ю., Роменская В.А. и др. Влияние глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) на продукцию интерлейкина-8 нейтрофильными гранулоцитами при патологии в эксперименте *in vitro* // *Рос. иммунол. журнал*. 2009. Т. 3 (12), № 3–4. С. 288–292.
- Ярилин А.А. Клеточные основы мукозального иммунитета // *Рос. иммунол. журнал*. 2008. Т. 2 (11), № 1. С. 3–19.
- Bulut Y., Faure E., Thomas L. et al. Chlamydial heat shock protein 60 activates macrophages and endothelial cells through toll-like receptor 4 and MD2 in a MyD88-dependent pathway // *J. Immunol.* 2002. Vol. 168, No. 3. P. 1435–1440.

Поступила в редакцию 24.12.2010.

#### INTERRELATION BETWEEN SECRETORY AND SYNTHETIC PROCESSES IN MONOCYTES/MACROPHAGES AND LEVEL OF INTERLEUKINE-8 SECRETION BY BLOOD MONOCYTES IN CASE OF ENDOMETRITIS

I.P. Koltsov<sup>1</sup>, I.A. Khranova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Far Eastern State Medical University (35 Muravieva-Amurskogo St. Khabarovsk 680000 Russia), <sup>2</sup>Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia)

**Summary** – The paper provides studies of level of interleukine-8 secretion by blood monocytes, stable state of lysosomal membranes and secretory and synthetic activity of blood monocytes and peritoneal macrophages of 15 healthy women and 32 patients with acute and chronic metroendometritis aged 18–36 years. As shown, the inflammatory processes in the uterine is characterised by increasing levels of interleukin-8 production by blood monocytes, labilisation of lysosome membranes of monocytes and peritoneal macrophages that results in increasing stability index of lysosome membranes and lysozyme secretion. The increasing synthetic activity of monocytes/macrophages is accompanied with increasing level of interleukin-8 production by blood monocytes during acute metroendometritis. The chronic inflammatory process results in increasing induction of interleukin-8 that retards synthesis of lysozyme.

**Key words:** macrophages, interleukin-8, metroendometritis.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 3, p. 58–60.