

# Влияние негормонального препарата Клималанин на секреторно-синтетическую активность моноцитов/макрофагов

И.А.Храмова<sup>1</sup>, Е.Е.Слюсарева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток;

<sup>2</sup>КГБУЗ Владивостокский клинический родильный дом №3

## Резюме

Проведены исследования состояния стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов, их секреторно-синтетической активности у 23 женщин с вазомоторными проявлениями климактерического синдрома. Выявлено, что по сравнению со здоровыми женщинами у них имеют место лабилизация лизосомных мембран моноцитов/макрофагов, увеличение секреции внутриклеточного лизоцима при снижении его синтеза. Использование в качестве лекарственного препарата Клималанина ведет к стабилизации лизосомных мембран этих клеток, снижению в них синтеза и усилению секреции лизоцима.

**Ключевые слова:** моноциты, макрофаги, лизоцим, пременопауза, Клималанин.

## The influence of biopharmaceutical Klimalanin on the secretory synthetic kinesis of the blood monocytes/macrophages

IAKbramova, EE.Shuysareva

## Summary

The condition of stability of lysosome membranes of blood monocytes and peritoneal macrophages and their secretory synthetic arousal of 23 women with vasculomotor affect of climacteric syndrome were investigated. It was educed that in comparison with healthy women, these women had the labialization of monocyte's lysosome membranes and peritoneal macrophages, enbancement of the secretion of the intercellular lysozyme and decrease of its fusion. Usage of the Klimalanin as a medication leads to the stabilzation of the lysosome membranes of these cells, decrease of fusion in it and increase of lysozyme secretion.

**Key words:** monocyte, macrophages, premenopausal, Klimalanin.

## Сведения об авторах

Храмова Ирина Афанасьевна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ТГМУ. E-mail: irbramova@mail.ru

Слюсарева Елена Евгеньевна – врач клин. лабораторной диагностики КГБУЗ Владивостокский клинический родильный дом №3.

E-mail: shu-elena @ bk.ru

## Введение

Особенностью климактерического периода является то, что наряду с выключением репродуктивной функции развиваются возрастные и патологические изменения во многих органах и тканях, возникают и проявляются разные заболевания: опухоли, психозы, неврозы, ожирение, вегетососудистые расстройства [1, 2]. К настоящему времени накоплено много сведений о том, что дефицит эстрогенов приводит к появлению у большей части женщин приливов, повышенной ночной потливости, к развитию урогенитальной атрофии, снижающим качество жизни женщины [3]. Дисфункция яичников у перименопаузальных женщин характеризуется повышенным уровнем гонадотропинов в крови, в большей степени – фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), необходимым для стимуляции немногих оставшихся фолликулов, у которых снизилась эстроген-продуцирующая способность.

Известно, что полноценность функционирования репродуктивной системы определяется взаимодействием эндокринной и иммунной систем организма [4]. Так, на плазматической мембране макрофагов описаны рецепторы для эстрогенов, прогестерона, других стероидных гормонов [5]. Стимуляция возникновения макрофагов сопряжена с действием экзогенных неспецифических и специфических иммунных факторов [6]. Среди экзогенных неспецифических факторов, активизирующих функции мононуклеарных фагоцитов, важное значение имеют лекарственные препараты. Некоторые из них оказывают стимулирующее влияние на фагоцитоз и лизосомные ферменты фагоцитирующих клеток (левамизол), другие – стабилизирующее действие на лизосомные мембраны фагоцитов (спленин, глюкокортикоиды) [7].

Основным методом лечения климактерических расстройств в настоящее время является заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Ее использование эффективно купирует вазомоторные симптомы (приливы, гипергидроз, тахикардию и пр.), нормализует сон, улучшает общее само-

чувствие, а также предупреждает развитие атрофических изменений в урогенитальном тракте [8]. Но назначение ЗГТ требует оценки исходного состояния здоровья женщины и факторов риска возможных заболеваний, индивидуального подбора дозы, времени начала и путей введения гормонов. Альтернативой ЗГТ является лечение приливов негормональным препаратом Клималанин на основе β-аланина производства компании «Бушара Рекордати». Проведенное нами ранее клиническое исследование доказало высокую эффективность препарата для лечения вазомоторных симптомов климактерического периода.

**Цель работы** – изучить влияние Клималанина на состояние стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов, секреторно-синтетическую активность этих клеток для предупреждения возможных осложнений.

## Материалы и методы

Исследованы моноциты крови и перитонеальные макрофаги у 39 женщин перименопаузального периода (45–52 лет, средний возраст 48,5±3,2 года). Первую группу составили 16 здоровых женщин без признаков климактерического синдрома (КС). Во 2-ю группу вошли 23 женщины с жалобами на приливы до 10–15 раз в сутки. Этим пациенткам был назначен Клималанин перорально по 2 таблетки в сутки в течение 2 мес. Обследование женщин с КС проводилось накануне приема препарата и после курса лечения. Пациентки наблюдались в КГБУЗ Владивостокский клинический родильный дом №3 г. Владивостока. На все исследования было получено информированное согласие.

Выделение моноцитов крови проводилось на градиенте плотности фиколл-верографина центрифугированием крови в течение 30 мин при 400 G с последующим отсасыванием микропипеткой кольца градиента [9]. Клетки прикреплялись к поверхности стекла в течение 60 мин при 37°C.

Перитонеальные макрофаги получали из суспензии, взятой методом пункций заднего влагалищного свода, также выделяли прикреплением клеток к поверхности стекла.

Концентрацию клеток считали в камере Горяева и доводили стерильным физиологическим раствором до  $6 \times 10^6$  кл/мл. Определение стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов с расчетом показателя стабильности (ПСЛМ) проводили методом культивирования выделенных клеток в среде 199 с добавлением 0,5% стерильного L-глутамин и 2,5% смешанной человеческой сыворотки, прогретой в течение 30 мин при  $56^\circ\text{C}$ , в течение 12–15 ч – при  $37^\circ\text{C}$ . Микрометодом [10] проводили определение секретированного лизоцима ( $L_{\text{секр}}$ ), а после 4–6-кратного замораживания–оттаивания культивируемых клеток – общего лизоцима ( $L_{\text{общ}} = L_{\text{секр}} + L$  внутриклеточный). На основании полученных результатов секретированного и общего лизоцима высчитывали ПСЛМ по формуле:

$$\text{ПСЛМ} = L_{\text{секр}} / L_{\text{общ}} \times 100\%.$$

Повышение ПСЛМ выше оптимального значения (53–58%) расценивалось как лабилизация лизосомных мембран, снижение этого показателя – как стабилизация мембран. По результатам оценки разницы Лобщ после и до культивирования определяли количество синтезированного лизоцима ( $L_{\text{синт}}$ ) [11].

Проведенные ранее исследования выявили выраженные колебания ПСЛМ в зависимости от фазы менструального цикла. Оптимальное значение ПСЛМ (53–58%) отмечено на 19–21-й день менструального цикла. Так как у обследованных женщин отмечался нерегулярный менструальный цикл, забор материала проводился в день обращения (у женщин, не получавших лечение Клималанином).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ Statistica 6 с применением стандартных методов вариационной статистики и критерия Манна–Уитни для оценки статистически значимых различий. Различие считалось достоверным при  $p < 0,05$  [12].

### Результаты

В результате проведенных исследований выявлено, что состояние стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов, их секреторно-синтетическая активность имеют различия у женщин без проявления КС и при его развитии (табл. 1).

Как видно из полученных данных, у женщин с КС по сравнению со здоровыми имеет место лабилизация лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов ( $p < 0,01$ ). Прием препарата Клималанин в течение 2 мес, напротив, вызывает стабилизацию лизосомных мембран этих клеток ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Одновременно с лабилизацией лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у женщин с КС наблюдается повышение секреторной активности этих клеток ( $p < 0,01$ ). Как результат стабилизации лизосомных мембран моноцитов/макрофагов на фоне приема препарата Клималанин можно расценить заметное снижение в них секреторной активности ( $p < 0,01$  – для моноцитов крови и  $p > 0,05$  – для перитонеальных макрофагов). При этом синтетическая активность моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у женщин с КС снижена, причем это снижение более выражено у перитонеальных макрофагов ( $p < 0,001$ ). Прием Клималанина ведет к заметному возрастанию синтеза лизоцима в перитонеальных макрофагах ( $p < 0,01$ ) и в большей степени – в моноцитах крови ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

### Обсуждение

В результате проведенного исследования выявлено, что состояние стабильности лизосомных мембран моноцитов крови перитонеальных макрофагов, их секреторно-синтетическая активность изменяются у женщин с КС по сравнению со здоровыми женщинами. Вероятно, это связано с гормональными изменениями в перименопаузальном периоде, в частности с повышением уровня ФСГ. Известно, что

Негормональный лекарственный препарат

**КЛИМАЛАНИН**  
Бета-аланин 400 мг

**СТОП**  
приливам!



ООО «Русфик», Москва,  
Краснопресненская набережная, 12, ЦМТ, офис 747.  
Тел./факс: +7 495 258 20 06  
E-mail: info@rusfic.com, www.rusfic.com



LAB. BOUCHARA RECORDATI

**Таблица 1. ПСЛМ моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у здоровых женщин, женщин с КС до и после лечения Клималанином**

Группы сравнения			ПСЛМ моноцитов (M±m)	ПСЛМ макрофагов (M±m)
Здоровые женщины	1	$p^1$	53,8±1,3	59,6±1,4
Женщины с КС	2	$p^2$	59,7±1,4 $p^1-p^2^{**}$	65,8±1,5 $p^1-p^2^{**}$
Женщины, получавшие Клималанин	3	$p^3$	47,6±1,6 $p^1-p^3^{**}$ $p^2-p^3^{**}$	52,4±2,1 $p^1-p^3^*$ $p^2-p^3^*$

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  – достоверность различий между сравниваемыми группами.

**Таблица 2. Уровень секреции лизоцима моноцитами крови и перитонеальными макрофагами у здоровых женщин, женщин с КС до и после лечения Клималанином**

Группы сравнения			$L_{секр}$ моноцитов (M±m)	$L_{секр}$ макрофагов (M±m)
Здоровые женщины	1	$p^1$	0,75±0,03	0,9±0,07
Женщины с КС	2	$p^2$	0,84±0,01 $p^1-p^2^{**}$	1,5±0,18 $p^1-p^2^{**}$
Женщины, получавшие Клималанин	3	$p^3$	0,63±0,03 $p^1-p^3^{**}$ $p^2-p^3^{**}$	0,79±0,01 $p^1-p^3^*$ $p^2-p^3^*$

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  – достоверность различий между сравниваемыми группами.

**Таблица 3. Уровень синтеза лизоцима моноцитами крови и перитонеальными макрофагами у здоровых женщин, женщин с КС до и после лечения Клималанином**

Группы сравнения			$L_{синт}$ моноцитов (M±m)	$L_{синт}$ макрофагов (M±m)
Здоровые женщины	1	$p^1$	0,44±0,01	0,7±0,012
Женщины с КС	2	$p^2$	0,39±0,02 $p^1-p^2^{**}$	0,62±0,015 $p^1-p^2^{***}$
Женщины, получавшие Клималанин	3	$p^3$	0,52±0,02 $p^1-p^3^{***}$ $p^2-p^3^{**}$	0,77±0,018 $p^1-p^3^{***}$ $p^2-p^3^{**}$

\*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  – достоверность различия между сравниваемыми группами.

действие ФСГ на клеточные рецепторы опосредуется активацией циклического аденозинмонофосфата, что, как правило, стимулирует синтетические процессы в клетках [13]. Лизосомомембранотропный эффект, наблюдаемый при колебании уровня ФСГ, может быть связан с изменением образования эстрадиола, находящегося в прямой зависимости от ФСГ и обладающего лабильным действием в отношении лизосомных мембран макрофагальных клеток [14]. Действие негормонального препарата Клималанин на моноциты крови и перитонеальные макрофаги, возможно, носит опосредованный характер. Воздействуя на уровне рецепторов терморегуляторного центра гипоталамуса, он приводит к изменению уровня нейротрансмиттеров, принимающих участие в выделении гормонов гипофиза, в частности ФСГ. Уменьшение уровня этого гормона ведет к стабилизации лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов, снижению секреции и увеличению синтеза лизоцима этими клетками. Таким образом, полученные данные позволяют расширить представление о механизме дополнительного действия Клималанина на макрофагальные клетки. При лечении женщин с КС необходимо учитывать иммуноотропное действие препарата, способное вносить коррективы в работу иммунной системы, в частности ее макрофагального звена.

**Литература**

1. Вихляева Е.М. Климатерический синдром. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 1998; с. 603–50.  
2. Крымская М.Л. Климатерический период. М.: Медицина, 1989.  
3. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С.И., Фролова О.Г. Здоровье и качество жизни женщин после тотальной и субтотальной гистерэктомии, произведенной по поводу миомы матки. Акушерство и гинекология. 1999; 1: 31–4.

4. Крыжановский Г.Н., Акмаев И.Г., Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии. Аллергология и иммунология. 2008; 9: 263.  
5. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. М.: Медицина, 1984.  
6. Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы: развитие, активация, эффекторная функция. *Rus J Immunol* 1999; 4 (1): 9.  
7. Фаворская Ю.Н., Зайцева Л.Г., Кижу В.Ф. Влияние левомизола на активность ферментов лизосом клеток мононуклеарной фагоцитирующей системы и состояние их мембран. Структура и функции лизосом. Новосибирск, 1980; с. 178–9.  
8. Руководство по климактерию: системные изменения, профилактика и коррекция климактерических расстройств. Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник. М.: МИА, 2001.  
9. Чередеев А.Н. Количественная и функциональная оценка Т и В-систем иммунитета у человека. Общие вопросы патологии. М.: ВИНТИ, 1976; 4: 124–60.  
10. Мотавкина Н.С., Шаронов А.С., Ковалев Е.М. Микрометоды в иммунологии. Монография. Владивосток: ДВГУ, 1987.  
11. Шаронов А.С. Фагоциты, лизосомы, мембраны. Владивосток: Дальнаука, 2007.  
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002.  
13. Дорофеев Г.И., Кожемякин Л.А., Ивашкин В.Т. Циклические нуклеотиды и адаптация организма. Л.: Наука, 1978.  
14. Szego C. Lysosomal membrane stabilization and antiestrogen action in specific hormonal target cells. *Gynecol Investig* 1972; 3 (1–4): 63–95.  
15. Крыжановская И.О., Волкова Н.Б., Лаура Н.Б. Эффективность заместительной гормональной терапии у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом. Акушерство и гинекология. 2004; 5: 44–7.

———— \* —————