

© С. В. Хлыбова, В. И. Циркин,
С. А. Дворянский

Кировская государственная
медицинская академия: кафедра
акушерства и гинекологии, кафедра
нормальной физиологии

СОДЕРЖАНИЕ ГИСТИДИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖЕНЩИН ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА И РЯДЕ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

■ **Содержание гистидина** в сыворотке крови, оцениваемое методом хроматографии на анализаторе аминокислот LC5001, у здоровых беременных снижается в I триместре, во II — восстанавливается до уровня, характерного для небеременных, и сохраняется таким в III триместре и в родах. Оно не меняется у женщин с угрозой преждевременных родов, артериальной гипертензией различного генеза, в том числе с гестозом, а также с плацентарной недостаточностью (ПН), протекающей с нарушением созревания плаценты и синдромом задержки развития плода. В то же время содержание гистидина снижено при ПН на фоне инфекций и повышено при водянке беременных, ПН с гипоксией плода, ПН на фоне гестоза и слабости родовой деятельности. Обсуждается вопрос о причинах выявленных изменений и значении гистидина в развитии указанных осложнений.

■ **Ключевые слова:** L-гистидин; беременность; плацентарная недостаточность; слабость родовой деятельности

Введение

В литературе накапливаются данные, указывающие на важную роль свободного L-гистидина в организме человека. Как отмечено в обзорной работе [7], гистидин проявляет противосудорожную, противовоспалительную, антиоксидантную, антигипоксическую активность, нормализует липидный обмен, изменяет активность ряда ферментов и переносчиков, в том числе ингибирует транспорт многих аминокислот, улучшает функцию почек и печени, ингибирует агрегацию тромбоцитов, повышает секреторную и моторную функцию пищеварительного тракта, проявляет антиаритмическую активность. Гистидин повышает эффективность взаимодействия катехоламинов с β -адренорецепторами (β -АР) гладких мышц, т. е. проявляет β -адреносенсибилизирующую активность [6, 8]. Вместе с тем, данные литературы об участии гистидина в реализации репродуктивной функции женщины малочисленны и неоднозначны [2, 3, 9, 11, 13, 16]. В то же время известно, что гистидин является предшественником гистамина, играющего важную роль в оплодотворении [15], имплантации, развитии плаценты [10, 15], регуляции плодово-плацентарного кровотока [6, 15], индукции родовой деятельности [8, 14, 15], развитии молочной железы при беременности и поддержании лактации [15]. Предполагается, что гистамин имеет отношение к патогенезу преэклампсии, невынашивания беременности [10, 15], неукротимой рвоты [10] и других осложнений.

Цель — изучить содержание свободного гистидина в крови здоровых беременных и рожениц, а также женщин с осложненным течением беременности и родов.

Материал и методы исследования

Исследовали венозную кровь 15 небеременных женщин, 60 здоровых беременных, 15 рожениц в I периоде физиологических родов, 13 женщин с угрозой преждевременных родов (УПР), 10 — с гипертонической болезнью (ГБ) I–II стадии, 12 — с вегетососудистой дистонией (ВСД) по гипертоническому типу, 12 пациенток с водянкой беременных, 12 — с гестационной гипертензией, 38 женщин с гестозом, 39 — с плацентарной недостаточностью (ПН) и 15 рожениц со слабостью родовой деятельности (СРД). Исследовали также пуповинную кровь 15 новорожденных и околоплодные воды, взятые в I периоде срочных родов у 10 здоровых рожениц. Всего исследовано 266 образцов биожидкостей. Формирование клинических групп проводили по общепринятому алгоритму. С целью изучения роли гистидина в развитии отдельных проявлений гестоза (группа 10) и ПН (группа 13) в этих группах выделены подгруппы (табл.).

Венозную кровь (по 5 мл) забирали из локтевой вены, что, как правило, осуществлялось до начала медикаментозного лечения. Исключение составляли женщины с ГБ, получавшие в качестве

Таблица

Содержание гистидина (мг/л) в сыворотке крови у женщин при беременности и в родах

Группы и подгруппы	Клиническая группа	n	Срок гестации, недели (M ± m, %)	Содержание гистидина, (M ± m, мг/л)
1	Небеременные женщины	15	—	27,91 ± 1,60
2	Беременные в I триместре	30	8,1 ± 0,3	23,80 ± 0,88*
3	Беременные во II триместре	15	28,2 ± 0,7	25,28 ± 1,32
4	Беременные в III триместре	15	38,3 ± 0,2	25,33 ± 1,67
5	Роженицы в I периоде срочных родов	15	38,8 ± 0,4	26,41 ± 2,37
6	Беременные с гипертонической болезнью (ГБ)	10	38,1 ± 0,5	24,53 ± 1,20
7	Беременные с вегетососудистой дистонией (ВСД)	12	37,2 ± 0,8	26,10 ± 2,14
8	Беременные с водянкой	12	34,5 ± 1,2	18,98 ± 1,02*
9	Беременные с гестационной гипертензией	12	36,8 ± 0,9	27,81 ± 1,56
10	Беременные с гестозом:	38	35,7 ± 0,5	25,21 ± 1,24
10.1	– легкой степени	20	36,7 ± 0,6	25,70 ± 1,74
10.2	– средней степени	18	36,1 ± 0,7	24,72 ± 1,82
10.A	Беременные с «чистым» гестозом	15	35,9 ± 1,1	26,83 ± 1,39
10.B	Беременные с сочетанным гестозом на фоне ГБ	10	35,5 ± 1,6	24,94 ± 2,26
10.B	Беременные с гестозом, сочетанным с экстрагенитальной патологией (кроме ГБ и ВСД)	13	36,4 ± 0,5	27,12 ± 2,07
11	Беременные с угрозой преждевременных родов	13	29,8 ± 1,3	24,28 ± 1,82
12	Беременные с плацентарной недостаточностью (ПН)	39	33,9 ± 0,6	24,57 ± 1,04
12.1	ПН с нарушением созревания плаценты по данным УЗИ	12	34,2 ± 0,8	22,65 ± 1,38
12.2	ПН с синдромом задержки развития плода	17	32,7 ± 1,1	23,65 ± 1,85
12.3	ПН с гипоксией плода	10	34,5 ± 0,8	28,18 ± 1,49*
12-I	ПН на фоне хронической урогенитальной инфекции	14	33,4 ± 1,1	19,54 ± 1,41*
12-II	ПН без урогенитальной инфекции	25	34,2 ± 0,7	26,77 ± 1,26
12-A	ПН на фоне гестоза	12	35,5 ± 0,7	30,51 ± 1,23*
12-B	ПН без гестоза	27	33,2 ± 0,8	23,22 ± 1,22
13	Роженицы со слабостью родовой деятельности	15	38,9 ± 0,2	32,80 ± 1,56*
–	Роженицы в I периоде срочных родов (околоплодные воды)	10	38,0 ± 0,5	13,15 ± 0,88*
–	Новорожденные (пуповинная кровь)	15	38,3 ± 0,5	17,41 ± 1,24*

* — различие с небеременными, $p < 0,05$;
 * — различие со здоровыми беременными (II или III триместры), $p < 0,05$.

базисной терапии клофелин, анаприлин или нифедипин. Сыворотку крови получали при спонтанном образовании сгустка и хранили до момента исследования 10–90 дней при $-43...-45^{\circ}\text{C}$ в морозильной камере DERBY D-LT. Содержание свободного L-гистидина (наряду с другими аминокислотами) определяли по стандартной методике [1] с помощью анализатора аминокислот LC5001 фирмы «Биотроник» (Германия) путем разделения всех аминокислот на хроматографической колонке диаметром 3,2 мм, наполненной сферической катионообменной смолой из сульфированного полистирола BTC-2710. Высота столба

смолы в колонке составляла 210 мм. Пробы готовили по методу M. De Wolfe et al. [1]. Элюирование аминокислот, нанесенных на ионообменную смолу с помощью инжектора, осуществляли по программе разделения гидролизатов белков, задаваемой процессором анализатора. При этом последовательно использовали 5 натрий-цитратных буферных растворов с pH от 3,45 до 10,5 при изменении температуры разделительной колонки от 48°C до 70°C . Расчет площадей пиков, определение концентрации и идентификацию аминокислот осуществляли с помощью системы обработки данных C-R3A, программирование которой

проводили по результатам анализа стандартной смеси аминокислот (фирма «Сигма-Олдрич») для калибровки анализаторов AA-S-18 и A-2S08.

Обработку данных проводили методом вариационной статистики и регрессионно-корреляционного анализа с помощью пакета прикладных программ Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz. Различия оценивали по критерию Стьюдента, считая их достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Показано (см. табл.), что у небеременных женщин содержание гистидина составило 27,9 мг/л, что соответствует данным литературы [4]. В I триместре у здоровых беременных содержание гистидина снижено (на 15 % от уровня, характерного для небеременных). Это согласуется с данными [5] о повышении экскреции гистидина с мочой при беременности. Не исключаем, что выявленное снижение гистидина может быть связано с повышенной клубочковой фильтрацией у матери. Во II и III триместрах содержание гистидина в крови восстанавливается до уровня, наблюдаемого у небеременных, и сохраняется таким в I периоде родов. Таким образом, результаты наших исследований не подтвердили данные литературы о повышении содержания гистидина в III триместре беременности [2] и о его снижении накануне родов [3]. В этой связи отметим, что и содержание гистамина в крови при физиологической беременности не возрастает, а даже снижается [10].

Нами установлено (см. табл.), что содержание гистидина в сыворотке пуповинной крови новорожденных и в околоплодных водах было ниже, чем в крови матери (соответственно на 34 % и на 50 %). При этом содержание гистидина в крови плода (у, мг/л) находилось в прямой зависимости от его содержания в крови матери (x , мг/л), т. е. $y = 0,54x + 5,53$ ($n = 11$; $r = 0,82$; $p = 0,002$). В то же время содержание гистидина в околоплодных водах не зависело от его содержания в сыворотке пуповинной крови. Это согласуется с данными A. Kale et al. [12] об отсутствии корреляции между содержанием гистидина в плазме крови матери и в околоплодных водах при неосложненной беременности.

Результаты наших исследований позволяют предположить, что наличие свободного гистидина в крови матери и его присутствие в околоплодных водах способствует ингибированию сократительной деятельности матки (СДМ) за счет проявления гистидином β -адреносенсибилизирующей активности [6, 8]. Не исключено, что накануне родов и в родах содержание гистидина в крови может снижаться, что было показано ранее [3], в связи с его повышенной трансформацией

в гистамин, который является активатором СДМ [8, 14, 15]. С другой стороны, предродовое снижение гистидина может способствовать уменьшению силы β -адренергического миометрийингибирующего механизма [8].

По нашим данным (см. табл.), при УПР, развившейся в конце II триместра беременности, содержание гистидина не меняется (24,28 мг/л), т. е. остается таким же, как при неосложненном течении беременности (25,28 мг/л). Исходя из представлений о гистидине как компоненте эндогенного сенситизатора β -АР (ЭСБАР), можно утверждать, что уменьшение содержания в крови ЭСБАР, скорее всего, не является причиной УПР. Этот вывод согласуется и с нашими данными [8] о том, что при УПР β -адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови не изменена. Вероятно, снижение силы β -адренергического миометрийингибирующего механизма, вследствие чего, по нашему мнению, развивается УПР, обусловлено другими причинами, например, уменьшение содержания в миометрии числа β_2 -АР. Отметим, что, по данным литературы, содержание гистамина повышено при самопроизвольном аборте [10] и УПР [10, 15]. Очевидно, что при УПР отсутствует корреляция между уровнями в крови гистидина и гистамина, синтезируемого тучными клетками, которыми богат миометрий беременных женщин [14, 15].

Нами установлено (см. табл.), что при СРД содержание гистидина в сыворотке крови было выше (на 24 %), чем при неосложненном течении родов (32,80 против 26,41 мг/л). В соответствии с представлениями о гистидине как компоненте ЭСБАР, эти данные согласуются с нашими наблюдениями [8] о том, что при СРД β -адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови повышена. Не исключено, что причиной повышенного содержания гистидина в крови при СРД является снижение скорости его перехода в гистамин. Таким образом, при СРД, с одной стороны, повышено содержание гистидина как компонента ЭСБАР, что усиливает ингибирующее влияние агонистов β -АР на миометрий, а с другой стороны, вероятно, снижено содержание гистамина как одного из сильнейших активаторов СДМ.

Показано (см. табл.), что при беременности, протекающей на фоне ГБ 1–2 стадии или ВСД по гипертоническому типу, а также при гестационной гипертензии содержание гистидина в сыворотке крови было таким же, как у здоровых беременных. Оно не изменялось при гестозе (легкая и средняя степени тяжести; чистая и сочетанная формы), что согласуется с данными Glew R. et al. [13] об отсутствии изменений в содержании гистидина при преэклампсии. Следовательно, гистидин не имеет прямого отношения к патогенезу гипертензивных нарушений при беременности, хотя в литературе высказано предположение

о причастности к развитию преэклампсии его производного — гистамина [10, 15].

У беременных с водянкой (см. табл.) содержание гистидина в крови снижено (на 26 %) по сравнению со здоровыми беременными, что мы объясняем повышением его трансформации в гистамин, который, как известно, увеличивает проницаемость капилляров и способствует формированию отеков. Эти результаты подтверждают целесообразность применения блокаторов гистаминовых рецепторов в комплексном лечении водянки.

По нашим данным (см. табл.), содержание гистидина в сыворотке крови матери при ПН с нарушением созревания плаценты и при ПН с синдромом задержки развития плода (СЗРП) такое же, как у здоровых беременных, хотя ранее [16] было обнаружено повышение содержания гистидина в крови матери при СЗРП. В отношении содержания гистидина в крови плода при СЗРП данные литературы противоречивы — одни авторы отмечают его снижение [9, 11], а другие — не находят изменений [16]. Вместе с тем, можно согласиться с мнением этих авторов [9, 11, 16] о том, что СЗРП является следствием нарушения транспорта гистидина через плаценту.

Нами установлено (см. табл.), что при ПН с гипоксией плода и ПН на фоне гестоза содержание гистидина повышено (соответственно на 11,0 % и 20,5 %). Это можно расценить как компенсацию, направленную на повышение синтеза гемоглобина, который относится к классу белков, богатых гистидином [7], либо как следствие недостаточного трансплацентарного перехода гистидина к плоду, в связи с чем гистидин в меньшей степени проявляет свою антигипоксическую и антиоксидантную активность.

Нами также показано (см. табл.), что при ПН на фоне хронической урогенитальной инфекции (ХУГИ) содержание гистидина в крови матери снижено (на 24 %), что может быть связано с утилизацией гистидина возбудителями ХУГИ.

В целом, представленные данные позволяют заключить, что при физиологическом течении беременности и родов наблюдается относительное постоянство концентрации свободного L-гистидина в крови матери, а при ряде акушерских осложнений оно может нарушаться.

Выводы

1. При неосложненном течении беременности и родов содержание гистидина в сыворотке крови матери относительно постоянно, за исключением I триместра, в котором оно снижено в сравнении с небеременными на 15 %. Оно не меняется при угрозе преждевременных родов, гестозе, гипертонической болезни и вегетососудистой дистонии по гипертоническому типу.

2. При ПН содержание гистидина зависит от особенностей ее течения: не меняется при ПН, протекающей с нарушением созревания плаценты и СЗРП, но снижено при ПН на фоне инфекций и повышено при ПН с гипоксией плода и ПН на фоне гестоза.

3. Содержание гистидина увеличено при слабости родовой деятельности (вследствие недостаточной его трансформации в гистамин), что приводит к торможению сократительной деятельности матки.

Литература

1. Бенсон Дж. Хроматографический анализ аминокислот и пептидов на сферических смолах и его применение в биохимии и медицине / Бенсон Дж., Патерсон Дж. // Новые методы анализа аминокислот, пептидов и белков. — М.: Мир, 1974. — С. 9–84.
2. Васильева О. В. Оценка содержания свободных аминокислот сыворотки крови при беременности / Васильева О. В., Иванов В. П. // 53-я итоговая научная конференция. — Ростов-н/Д., 1999. — С. 22–23.
3. Исаам Альдали Особенности течения послеродового мастита и состояние аминокислотного спектра сыворотки крови: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987. — 16 с.
4. Куцарев И. П. Показатели жидкостных систем человека в норме: справочник для врачей и клинических лаборантов / Куцарев И. П. — Ростов-н/Д: «Феникс», 2003. — 110 с.
5. Марри Р. Биохимия человека: в 2 т. / Марри Р., Греннер Д., Мейес Р., Родуэлл В. — М.: Мир, 1993. — 414 с.
6. Сизова Е. Н. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов β-адрено- и М-холинореактивности / Сизова Е. Н., Циркин В. И. — Киров: Изд-во ВСЭИ, 2006. — 183 с.
7. Хлыбова С. В. Свободный L-гистидин как один из регуляторов физиологических процессов / Хлыбова С. В., Циркин В. И. // Вятский медицинский журнал. — 2006. — №3–4. — С. 45–56.
8. Циркин В. И. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции) / Циркин В. И., Дворянский С. А. — Киров, 1997. — 270 с.
9. Bloomfield F. Effects of intrauterine growth restriction and intraamniotic insulin-like growth factor-I treatment on blood and amniotic fluid concentrations and on fetal gut uptake of amino acids in late-gestation ovine fetuses / Bloomfield F., van Zijl P., Bauer M., Harding J. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2002. — Vol. 35, N 3. — P. 287–297.
10. Brew O. The links between maternal histamine levels and complications of human pregnancy / Brew O., Sullivan M. // J. Reprod. Immunol. — 2006. — Vol. 21. — P. 213–214.
11. Discordant amino acid profiles in monochorionic twins with twin-twin transfusion syndrome / Bajoria R., Hancock M., Ward S. [et al.] // Pediatr. Res. — 2000. — Vol. 48, N 6. — P. 821–828.
12. Kale A. Elevated amniotic fluid amino acid levels in fetuses with gastroschisis / Kale A., Kale E., Akdeniz N., Canoruc N. // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2006. — Vol. 39, N 8. — P. 1021–1025.

13. Plasma and urinary free amino acid concentrations in preeclamptic women in northern Nigeria / Glew R., Melah G., El-Nafaty A. [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2004. — Vol. 342, N 1–2. — P. 179–185.
14. Structural and functional comparison of mast cells in the pregnant versus nonpregnant human uterus / Garfield R., Irani A., Schwartz L. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 194, N 1. — P. 261–267.
15. Szelag A. Histamine receptors in the female reproductive system. Part I. Role of the mast cells and histamine in female reproductive system / Szelag A., Merwid-Lad A., Trocha M. // Ginekol. Pol. — 2002. — R. 73, N 7. — P. 627–635.
16. The effect of a maternal infusion of amino acids on umbilical uptake in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction / Ronzoni S., Marconi A., Paolini C. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 187, N 3. — P. 741–746.

Статья представлена О. Н. Аржановой
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

THE FREE L-HISTIDINE BLOOD CONCENTRATION AT PREGNANT WOMEN WITH PHYSIOLOGICAL AND COMPLICATED PREGNANCY

Hlybova S. V., Tsirkin V. I., Dvorjansky S. A.

■ **Summary:** The concentration of L-histidine in blood serum estimated by means of chromatography using amino acid analyser LC5001 decreased in first trimester in healthy pregnant women, and restored up in second trimester till the level of nonpregnant, and kept such in III trimester and in delivery. In premature labor, arterial hypertension, preeclampsia, chronic placental insufficiency with IUGR the concentration of histidine did not change, but decreased in presence of urogenital infection and increased in pregnant women with oedema, fetal hypoxia, chronic placental insufficiency associated with preeclampsia and uterine inertia. The question on the reasons of the revealed changes and histidine role in obstetrics complications is discussed.

■ **Key words:** L-histidine; pregnancy; preeclampsia; placental insufficiency; uterine inertia