

УДК 618.396-078:577.175.8.083.32:547.233

Коровай С.В.

## СТАН СИСТЕМИ «ГІСТАМІН-ГІСТАМІНАЗА» У ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Харківська медична академія післядипломної освіти

*Актуальною проблемою сучасного акушерства та гінекології є невиношування вагітності та передчасні пологи. Важливе місце в процесах, необхідних для забезпечення нормального перебігу вагітності займають біогенні моноаміни, зокрема гістамін. Мета дослідження - вивчити стан системи «гістамін-гістаміназа» у жінок з різними термінами переривання вагітності шляхом визначення вмісту біогенного аміну і активності ферменту його інактивації. Обстежено 227 вагітних жінок, що надійшли до Харківської міського перинатального центру, з них 190 мали клінічні ознаки загрози передчасних пологів в термін гестації 23-36 тижнів. В результаті проведених досліджень було встановлено, що у жінок з фізіологічним перебігом вагітності рівень гістаміну і активність гістамінази перевищують діапазони референтних значень, що свідчить про підвищення активності системи «гістамін-гістаміназа». У жінок з раннім недоношуванням вагітності, по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності, розвивається неповноцінність системи крові «гістамін-гістаміназа». У жінок з недоношуванням вагітності, яка завершилася пологома в термін від 28 до 30 тижнів, відбувається підвищення концентрації в крові гістаміну при зниженні активності гістамінази, що свідчить про деяке виснаження системи «гістамін-гістаміназа». У підгрупах жінок з недоношуванням вагітності, яка завершилася пологома в термін від 31-33 і 34-36 тижнів, визначається підвищення в крові рівня гістаміну при зниженні активності гістамінази, що свідчить про активацію як синтезу гістаміну, так і процесу його руйнування.*

Ключові слова: передчасні пологи, недоношування вагітності, гістамін, гістаміназа, біогенні аміни.

Роботу виконано в рамках НДР кафедри: *Особливості лікування і профілактики патологічних станів у прегравідарному періоді гестації та шляхи їх корекції*, № держ. реєстрації 0111U003583.

### Вступ

Актуальною проблемою сучасного акушерства та гінекології є невиношування вагітності та передчасні пологи [6;15;16;17]. Патогенез розвитку останніх є досить складним, за сучасними поглядами має мультифакторіальну природу [6;15;16;17], що спонукає фахівців на більш глибоке його вивчення з метою визначення ефективного комплексу лікувально-профілактичних заходів з попередження репродуктивних втрат та віддаленого розвитку акушерських ускладнень.

Важливе місце у процесах компенсаторно-адаптаційного характеру, необхідних для забезпечення нормального перебігу вагітності та підготовки організму жінки до пологів, займають біогенні моноаміни, зокрема гістамін [2]. Доведено, що вивільнення гістаміну з тучних клітин відбувається в результаті їх дегрануляції за дії чисельних ендогенних факторів, у тому числі естрогенів [14], катехоламінів при взаємодії з  $\alpha$ -адренорецепторами [1]. У той же час у літературі є інформація щодо існування ендогенних стабілізаторів тучних клітин, а саме катехоламінів при дії через  $\beta$ 2-адренорецептори та глюкокортикоїди [1]. При зниженні  $\beta$ -адренореактивності біометрію та зменшенні ефективності впливу катехоламінів на  $\beta$ -адренорецептори виявляється стимулювальний вплив гістаміну на міометрій [10].

Далеко не повністю вирішеним є питання про роль системи «гістамін-гістаміназа» у вагітних із загрозою переривання вагітності. Одним із шляхів катаболізму гістаміну є позаклітинне окисне дезамінування за участі гістамінази (діамінооксиди) (КФ 1.4.3.6) з утворенням імідазолаце-

тальдегіду. Фермент гістаміназа накопичується в основному у мембранозв'язаних везикулярних структурах епітеліальних клітин з вивільненням з них при дії стимулювальних факторів. Саме цей фермент відповідає за концентрацію позаклітинного гістаміну, яка може підвищуватись, наприклад, при активації тучних клітин. За даними літератури [3], для неускладненого перебігу вагітності важливим є підтримання балансу між гістаміном та ферментом його інактивації – гістаміназою. Відомо, що значна кількість гістамінази синтезується плацентою, що перешкоджає надходженню у кровотоку ембріону надлишку гістаміну від матері. З'ясування змін в системі «гістамін-гістаміназа» у жінок на різних термінах переривання вагітності є предметом інтересу, викликаним її участю в генезі даного ускладнення.

### Мета дослідження

Вивчити у жінок з різними термінами переривання вагітності стан системи «гістамін-гістаміназа» шляхом визначення у цільній крові вмісту біогенного аміну та активності у сироватці крові ферменту його інактивування.

### Матеріал і методи дослідження

Обстежено 227 вагітних жінок, які поступили до Харківського міського перинатального центру, з них 190 мали клінічні ознаки загрози передчасних пологів у термін гестації 23-36 тижнів. Формування клінічних груп проводилось залежно від терміну вагітності у вигляді передчасних та своєчасних пологів. До I групи залучено 48 жінок з раннім недоношуванням вагітності (середній вік  $23,6 \pm 5,1$  років), що завершилась пологома у термін від 23 до 27 тижнів. Залежно від гестаційно-

го терміну всі вагітні із загрозою недоношування мали наступний розподіл: 23-25 тижнів – 23 вагітних (Ia підгрупа); 26-27 тижнів – 25 вагітних жінок (Iб підгрупа). До II групи залучено 142 жінки (середній вік  $24,7 \pm 4,2$  років) з пізнім терміном недоношування вагітності в термін від 28 до 36 тижнів, яких залежно від терміну пологів розподілили по підгрупах: IIa – 38 осіб, 28-30 тижнів; IIб – 48 осіб, 31-33 тижні; IIв – 56 осіб, 34-36 тижнів. До III (контрольної) групи увійшли 37 жінок з фізіологічним перебігом вагітності (середній вік  $26,1 \pm 2,7$  років), що завершилась пологами без ускладнень у термін 38-41 тиждень. Критеріями включення жінок до груп були: молодий репродуктивний вік, одноплідна вагітність, відсутність гестозу, гострих і хронічних гінекологічних та соматичних захворювань. Діагностика передчасних пологів проводилась за наявності абдомінального больового синдрому та структурних змін шийки матки. Дослідження проводились з дотриманням принципів біоетики.

Рівень гістаміну в цільній крові визначали за флюоресценцією продуктів, що утворюються у реакції з ортофталевим діальдегідом [5]. Спочатку гістамін екстрагували з крові хлорною кислотою, очищували від домішок шляхом екстракції сумішшю бутанол-хлороформ, з наступним переведенням у водну фазу, з якою проводили реакцію з ортофталальдегідним реактивом. Конденсат стабілізували фосфорною кислотою. Вимірювання інтенсивності флюоресценції проводили при довжині хвилі збудження 360 нм та довжині хвилі емісії 470 нм. Для приготування контрольної проби замість крові використовували 1 н розчин хлорної кислоти. Паралельно готували робочий стандартний розчин гістаміну дигідрохлориду. За результатами вимірювання оптичної щільності стандартних проб будувалась калібрувальна крива. Розрахунок вмісту гістаміну в цільній крові (мкМ/л) проводили за калібрувальним графіком з урахуванням розведень проб крові за формулою:

$$E1 \times 3 \times 0,0045 \times 1000 / E2,$$

де  $E1$  – інтенсивність флюоресценції проби;  $E2$  – інтенсивність флюоресценції стандартного розчину, що містить 1 мкг гістаміну; 3 – розведення; 0,0045 – коефіцієнт перерахунку у мкМ.

Для визначення активності гістамінази у колби для інкубації вносили фосфатний буфер та сироватку крові, додаючи робочий розчин гістаміну; після інкубації додавали розчин трихлорцтової кислоти з наступним центрифугуванням при 3000 об/хв. [4]. Надосадову рідину вносили у пробірки з 5 н NaOH, хлористим натром та сумішшю «бутанол-хлороформ», перемішували та центрифугували при 3000 об/хв. Нижню водну фазу відкидали, й до пробірок з метою видалення гістидину додавали 0,1 н NaOH з хлористим натром, центрифугували при 3000 об/хв. Після розділення фаз верхній бішар переносили в інші пробірки з 0,1 н HCl, центрифугували при 3000

об/хв. Відбирали верхній водний бішар в пробірки з 1 н NaOH і розчином ортофталевого діальдегіду з наступним внесенням фосфатної кислоти. Проби флюориметрували, світіння конденсату збуджували при 356 нм і вимірювали при світлофільтрі з максимумом проходження 460 нм. Активність гістамінази у сироватці крові (мкМ/(год·л) проводили за формулою:

$$(E1-E2) \times 10 \times 2 \times 8,977 / E1 \times 24,$$

де  $E1$  – інтенсивність світіння контрольної проби;  $E2$  – інтенсивність світіння дослідної проби; 10 – кількість гістаміну у розчині (мкг), внесеного у контрольну та дослідні проби; 2 – коефіцієнт перерахунку активності гістамінази на 1 мл сироватки крові; 24 – коефіцієнт перерахунку на 1 годину інкубації; 8,977 – коефіцієнт перерахунку у мкМ.

Статистичне опрацювання одержаних результатів проводили з використанням ліцензійних стандартизованих пакетів прикладних програм багатомірного статистичного аналізу Statistica 6.1. Ураховуючи відсутність нормального розподілу даних використовували медіану вибірки (Me), значення нижнього (Q25) і верхнього (Q75) квартиля. Порівняння показників у групах проводили за непараметричним тестом Манна-Уїтні.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Аналіз результатів свідчив, що у 35 пацієнток (95 %) III групи рівень у цільній крові гістаміну був вище референтних значень, що знаходяться за даними [4] у межах 0,17-0,73 мкМ/л. При цьому активність у сироватці крові гістамінази у всіх 37 пацієнток (100 %) цієї групи значно перевищувала середній показник норми 2,4 мкМ/(год·л). Такі результати свідчать про підвищення активності системи «гістамін-гістаміназа» у жінок з нормальним перебігом вагітності з ознаками збалансованості між синтезом біогенного аміну та його інактивуванням.

У крові пацієнток з раннім недоношуванням вагітності (I група), що завершилась пологами в термін від 23 до 27 тижнів, спостерігалось суттєве підвищення ( $p=0,000$ ) рівня гістаміну в середньому в 8,5 разів по відношенню до пацієнток з нормальним перебігом вагітності, що завершилась пологами в термін 38-41 тиждень (III група) (табл.). У Ia та Iб підгрупах збільшення рівня цього показника становило відповідно в 10,4 та 6,6 разів. По відношенню до значень у жінок з пізнім недоношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін від 28 до 36 тижнів (II група), вміст гістаміну також виявився статистично значимо підвищеним ( $p=0,000$ ) в середньому на 191 %. Слід зазначити, що на цьому тлі у жінок I групи по відношенню до жінок III групи відзначалось суттєве зниження у сироватці крові активності гістамінази – в середньому в 19 разів (Ia підгрупа – в 18 разів; Iб підгрупа – в 20 разів), тоді як по відношенню до жінок II групи – на 79 %.

Зміна вмісту гістаміну та активності гістамінази в крові жінок груп спостереження (Ме (Q25; Q75))

Таблиця

| Показник                 | I група (23-27), n=48          |                                | II група (28-36), n=142          |                                |                                | III група (38-41) n=37 |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------|
|                          | Ia (23-25) n=23                | Iб (26-27) n=25                | Ila (28-30) n=38                 | IIб (31-33), n=46              | IIв (34-36) n=56               |                        |
| Гістамін, мкМ/л          | 18,7 (10,2; 26,5) <sup>1</sup> |                                | 5,85 (3,20; 9,81) <sup>1,2</sup> |                                |                                | 2,25 (0,98; 3,22)      |
|                          | 21,3 (13,8; 33,2) <sup>1</sup> | 12,7 (7,70; 21,4) <sup>1</sup> | 7,95 (4,50; 10,9) <sup>1</sup>   | 7,40 (3,41; 10,2) <sup>1</sup> | 4,25 (0,98; 3,22) <sup>1</sup> |                        |
| Гістаміназа, мкМ/(год×л) | 1,51 (0,96; 2,08) <sup>1</sup> |                                | 6,75 (3,27; 10,6) <sup>1,2</sup> |                                |                                | 32,1 (20,0; 42,4)      |
|                          | 1,60 (0,96; 2,21) <sup>1</sup> | 1,44 (0,90; 1,93) <sup>1</sup> | 1,53 (1,08; 3,34) <sup>1</sup>   | 9,04 (5,02; 12,1) <sup>1</sup> | 8,45 (5,68; 12,3) <sup>1</sup> |                        |

Примітки: <sup>1</sup> – відмінності від III групи статистично значимі на рівні  $p < 0,05-0,001$ ;

<sup>2</sup> – відмінності між I та II групами статистично значимі на рівні  $p < 0,05-0,001$

Слід зазначити, що у 23 осіб (100 %) Ia підгрупи концентрація гістаміну перевищувала референтний діапазон, тоді як у випадку активності гістамінази у 18 осіб (78 %), навпаки, відмічалось зниження по відношенню до середнього значення норми. Аналогічно у 25 пацієнток (100 %) Ib підгрупи рівень гістаміну у цільній крові виходив за верхній показник норми при значеннях активності гістамінази нижче середнього показника норми у 24 пацієнток (96 %). Одержані результати щодо підвищення вмісту гістаміну при суттєвому зниженні активності гістамінази можуть опосередковано свідчити про неповноцінність системи «гістамін-гістаміназа», пов'язану з низьким рівнем інактивації біогенного аміну у жінок з раннім недоношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін 23-27 тижнів. Однак, слід враховувати також можливість підвищення рівня гістаміну при збільшенні активності ферменту гістидиндекарбоксілази, що каталізує декарбоксілювання гістидину з утворенням гістаміну.

У крові пацієнток II групи концентрація гістаміну вірогідно ( $p=0,0002$ ) по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом гестації, вагітність яких завершилась пологами без ускладнень, також підвищувалась, але менш значимо – в середньому на 193 %, а активність гістамінази, навпаки, знижувалась на 76 % (табл.). У підгрупах жінок відзначалось вірогідне ( $p \leq 0,001$ ) збільшення рівня гістаміну, вагітність яких закінчилась пологами у термін 28-30 тижнів у середньому на 241 %, 31-33 тижні – на 232 %, тоді як у термін 34-36 тижнів – на 99 %. При цьому активність гістамінази у сироватці крові вірогідно ( $p=0,000$ ) по відношенню до контролю знижувалась на 93 % у жінок Ila підгрупи, на 70 % – у жінок IIб та IIв підгруп. Аналіз результатів виявив також, що у 38 осіб (100 %) Ila підгрупи концентрація у крові гістаміну була вище референтного діапазону, тоді як для активності гістамінази відзначалось відхилення від норми у бік зниження у 26 жінок (68 %) та у бік збільшення у 9 жінок (24 %). Такі результати свідчать про деяке виснаження системи «гістамін-гістаміназа» з ознаками превалювання синтезу біогенного аміну над його інактивуванням у більшості жінок з пізнім недоношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін 28-30 тижнів. Крім того, для гістаміну у

всіх жінок (100 %) IIб та IIв підгруп рівень виходив за межі верхнього референтного значення, тоді як для активності гістамінази це спостерігалось у 42 випадках (91 %) IIб підгрупи та 53 випадках (95 %) IIв підгрупи. У цілому такі результати свідчать про активування як синтезу гістаміну, так й процесу його руйнування у жінок з пізнім недоношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін 31-36 тижнів, що скоріше носить адаптивний характер.

Дані літератури щодо динаміки вмісту гістаміну у крові вагітних жінок нечисленні та неоднозначні. Так, наприклад, за одними даними підвищення рівня гістаміну спостерігається при передчасних пологах, прееклампсії, токсикозах, тоді як за іншими даними при фізіологічному перебігу вагітності, навпаки, відбувається його зниження [12]. За спостереженнями [8, 9] вміст гістаміну може підвищуватись в 1,5-2,0 рази при фізіологічній вагітності. На момент пологів деякі автори наводять дані, за якими рівень гістаміну досягає 700 нг/мл при нормі 20-80 нг/мл [9], а деякі вказують на його зниження внаслідок інтенсивного споживання міометрієм [8]. У літературі існує точка зору, що надлишковий синтез і накопичення гістаміну може призвести до формування загрози передчасних пологів внаслідок, зокрема, здатності підвищувати скорочувальну активність матки вагітних жінок [12;13]. Останнє пов'язують з тим, що гістамін, залежно від концентрації, здатний стимулювати синтез і секрецію естрадіолу, а також незначно – прогестерону [3]. Крім того, гістаміну відводиться важливе значення у взаємодії між маткою та ембріоном, завдяки участі у дозріванні плаценти [7]. З огляду на вище наведене, одержані у даному дослідженні результати чітко підтверджують вагому участь системи «гістамін-гістаміназа» у патогенезі передчасних пологів у жінок, особливо у разі ранніх ознак невиношування вагітності з виразним зсувом у бік переважання синтезу біогенного аміну на тлі суттєвого зменшення активності ферменту його руйнування при порівнянні з жінками з нормальним перебігом вагітності. Серед можливих причин зниження активності гістамінази часто виокремлюють дію гормонів стресу, здатних безпосередньо активувати мастоцити з вивільненням гістаміну та негативно впливати на епітелій тонкої кишки з ініціюванням знижен-

ня активності ферменту його інактивування [3]. Своєчасне визначення початкових проявів дисбалансу системи «гістамін-гістаміназа» можуть дозволити попередити втрату вагітності на ранніх строках.

### Висновки

1. У жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень у термін 38-41 тиждень, рівень у цільній крові гістаміну та активність у сироватці крові гістамінази перевищують діапазони референтних значень, що свідчать про підвищення активності системи «гістамін-гістаміназа» з ознаками збалансованості між синтезом біогенного аміну та його інактивуванням.

2. У жінок з раннім недоношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін від 23 до 27 тижнів, по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень у термін 38-41 тиждень, розвивається неповноцінність системи крові «гістамін-гістаміназа», що підтверджується суттєвим підвищенням ( $p=0,000$ ) вмісту у крові біогенного моноаміну (в 8,5 рази) на тлі суттєвого зниження активності ферменту його інактивування (в 19,0 рази).

3. У жінок з недоношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін від 28 до 30 тижнів, відбувається вірогідне ( $p=0,000$ ) підвищення концентрації у крові гістаміну (на 241 %) при зниженні активності гістамінази (на 93 %) по відношенню до контролю та така ж динаміка змін у більшості пацієнток підгрупи по відношенню до діапазону референтних значень, що свідчить про деяке виснаження системи «гістамін-гістаміназа» з ознаками превалювання синтезу біогенного аміну над його інактивуванням.

4. У підгрупах жінок з недоношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін від 31-33 та 34-36 тижнів, визначається вірогідне ( $p=0,000$ ) підвищення у крові рівня гістаміну (на 232 % та 99 % відповідно) при зниженні активності гістамінази (в середньому на 70 %) по відношенню до контролю, але на тлі перевищення верхнього значення референтних діапазонів для цих показників у більшості пацієнток підгруп, що свідчить про активування як синтезу гістаміну, так й процесу його руйнування і носить у цілому адаптивний характер.

### Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується продовжити комплекс досліджень, спрямованих на вивчення стану системи «гістамін-гістаміназа» у жінок із загрозою невиношування вагітності.

### Література

1. Воронцов И.М. Механизмы аллергических реакций и методы аллергообследования в клинической практике / И.М. Воронцов. – СПб : ГПМА, 2004. – 76 с.
2. Гутикова Л.В. Роль биогенных аминов в реализации репродуктивной функции организма / Л.В. Гутикова, Д.А. Бубешко // Журнал Гродненского гос. мед.ун-та. – 2014. – № 2. – С. 5-9.
3. Зубченко С.А. Синдром нарушения толерантности к гистамину: этиология, патогенез, клиника, современные подходы к диагностике и лечению / С.А. Зубченко, В.В. Чопяк, С.Д. Юрьев // Клинічна імунологія, алергологія, інсектологія. – 2016. - № 7 (96). – С. 40-45.
4. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В. С. Камышников; Справочник : В 2-х томах. – 2-е изд. – Минск: Интерпрессервис, 2003. – Т. 2. – 463 с.
5. Меньшиков В.В. Унифицированный метод определения гистамина в цельной крови по реакции с ортофталевым альдегидом. Методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков. – М. : Медицина, 1987. – С. 258-260.
6. Воробйова І.І. Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (огляд літератури) / І.І. Воробйова, А.А. Живецька-Денисова, В.Б. Ткаченко [та ін.] // Здоровье женщины. – 2017. – № 3 (119). – С. 113-117.
7. Подольський В.В. Стан репродуктивного здоров'я у жінок з порушенням вегетативного гомеостазу / В.В. Подольський // Здоровье женщины. – 2013. - № 9 (85). – С. 139-142.
8. Семенюченко І.І. Система гистамин-гистаминаза при нормальной беременности, в родах и при некоторых аномалиях родовой деятельности / И.И. Семенюченко // Акушерство и гинекология. – 1975. - № 1. – С. 44-48.
9. Сотникова Л.Г. О роли иммунологического компонента в возникновении родов / Л.Г. Сотникова, Н.М. Сидоров, Л.Т. Кондратьева // Акушерство и гинекология. – 1975. - № 1. – С. 23-28.
10. Циркин В.И. Роль гистамина в репродукции (обзор литературы) / В.И. Циркин, С.В. Хлыбова // Вятский мед. вестник. – 2006. – № 3-4. – С. 62-67].
11. Modzelewska B. Altered uterine contractility in response to  $\beta$ -adrenoreceptor agonists in ovarian cancer / B. Modzelewska, M. Jozwik, S. Sulkowski [et al.] // J. of Physiological Sciences. – 2017. – Vol. 67. – P. 711-722.
12. Brew O. The links between maternal histamine levels and complications of human pregnancy / O. Brew, M.N.F. Sullivan // Journal of Reproductive Immunology. – 2006. – Vol. 72. – P. 94-107.
13. Brew O. Differential activity of histidine decarboxylase in normal and pre-eclamptic placentae / O. Brew, L. Lakasing, M. Sullivan // Placenta. – 2007. – Vol. 28. – P. 585-587.
14. Haeggstrom A. Nasal mucosal swelling and reactivity during a menstrual cycle / A. Haeggstrom, B. Ostberg, P. Stjerna, P. Graf, H. Hallen // Journal of Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties. – 2000. – Vol. 62 (1). – P. 39-42.
15. Sakala Carol Hormonal Physiology of Childbearing, an Essential Framework for Maternal-Newborn Nursing / Carol Sakala, Amy M. Romano, Sarah J. Buckley // JOGNN. – 2016. – Vol.45. – P. 264-275.
16. Pike I.L. Maternal stress and fetal responses: evolutionary perspectives on preterm delivery / I.L. Pike // Amer. J. of Human Biology. – 2005. – Vol. 17, № 1. – P. 55-65.
17. Ahumada-Barrios Margarita E. Risk Factors for premature birth in a hospital / Margarita E. Ahumada-Barrios, German F. Alvarado // Rev. Latino-Am. Enfermagem. – 2016. – Vol. 24. – P. 1-8.

### Реферат

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ «ГИСТАМИН-ГИСТАМИНАЗА» У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ  
Коровой С.В.

Ключевые слова: преждевременные роды, недоношивание беременности, гистамин, гистаминаза, биогенные амины.

Актуальной проблемой современного акушерства и гинекологии является невынашивание беременности и преждевременные роды. Важное место в процессах, необходимых для обеспечения нормального течения беременности, занимают биогенные моноамины, в частности гистамин. Цель исследования - изучить состояние системы «гистамин-гистаминазы» у женщин с различными сроками прерывания беременности путем определения содержания биогенного амина и активности фермента его инактивации. Обследовано 227 беременных женщин, поступивших в Харьковский городской перинатальный центр, из них 190 имели клинические признаки угрозы преждевременных родов в срок гестации 23-36 недель. В результате проведенных исследований установлено, что у женщин с физиоло-

гическим течением беременности уровень гистамина и активность гистаминазы превышают диапазоны референтных значений, что свидетельствует о повышении активности системы «гистамин-гистаминаза». У женщин с ранним недонашиванием беременности, по отношению к женщинам с физиологическим течением беременности, развивается неполноценность системы крови «гистамин-гистаминаза». У женщин с недонашиванием беременности, которая завершилась родами в срок от 28 до 30 недель, происходит повышение концентрации в крови гистамина при снижении активности гистаминазы, что свидетельствует о некотором истощении системы «гистамин-гистаминаза». В подгруппах женщин с недонашиванием беременности, которая завершилась родами в срок от 31-33 и 34-36 недель, определяется повышение в крови уровня гистамина при снижении активности гистаминазы, что свидетельствует об активации как синтеза гистамина, так и процесса его разрушения.

### Summary

#### THE STATE OF "HISTAMINE-HISTAMINASE" SYSTEM IN WOMEN WITH THE THREAT OF MISCARRIAGE

Korovay S.V.

Key words: miscarriage, premature labour, histamine, histaminase, biogenic amines.

Miscarriage and premature labour are among the pressing problems of modern obstetrics and gynaecology. According to modern conceptions, the pathogenesis of their development is quite complex. It encourages specialists to study it more thoroughly in order to prevent reproductive losses as well as the remote occurrence of obstetric complications. Biogenic monoamines, and in particular histamine, play an important role in the processes aimed at ensuring the normal pregnancy course and the woman's organism preparation for childbirth. It has been proven that the release of histamine from mast cells occurs as a result of their degranulation with the action of numerous endogenous factors, including estrogens, catecholamines while interacting with  $\alpha$ -adrenoreceptors. At the same time there are reports on endogenous stabilizers of mast cells, and namely catecholamines acting through  $\beta$ 2-adrenoreceptors and glucocorticoids. Decreasing biometrics  $\beta$ -adrenoreactivity and a decrease in the effectiveness of the catecholamines effect on  $\beta$ -adrenoreceptors have a stimulating effect of histamine on the myometrium. The question on the role of the "histamine-histaminase" system in pregnant women with the threat of miscarriage is not completely clear. Maintaining a balance between histamine and histaminase, its inactivation enzyme, is of great importance for uncomplicated pregnancy. It is known that a significant amount of histamine is synthesized by the placenta, which prevents the intake of excess histamine from the mother into the embryo bloodstream. The purpose of the research is to study the state of the "histamine-histaminase" system in women with different periods of miscarriage by evaluating the content of biogenic amine in the whole blood and the activity of enzyme inactivation in blood serum. 227 pregnant women were examined in Kharkov municipal perinatal center. 190 of them were found out to have clinical signs of premature labours at the 23-36 weeks of gestation. The formation of clinical groups was carried out depending on the pregnancy outcomes in the form of premature and mature childbirth. The criteria for including women in the survey groups were: young reproductive age, monocytosis, and absence of gestosis, acute and chronic gynecological and somatic diseases. Diagnosis of preterm labour was carried out by the presence of abdominal pain syndrome and structural changes in the cervix. Statistical processing of the obtained results was performed by using licensed standardized software packages of multivariate statistical analysis Statistical 6.1. Conclusion. The histamine level in whole blood and the histaminase activity in the blood serum exceed the ranges of reference values in women with a physiological course of pregnancy, which resulted in uncomplicated childbirth in the period of 38-41 weeks. This indicates an increase in the activity of the "histamine-histaminase" system with signs of a balance between the synthesis of the biogenic amine and its inactivation. The inadequacy of the system "histamine-histaminase" develops in women with early pregnancy miscarriage, which ended in childbirth in a period of 23 to 27 weeks, compared with women with a physiological pregnancy, which ended with uncomplicated childbirth in the period of 38-41 weeks. This is confirmed by a significant increase ( $p = 0.000$ ) in the blood content of biogenic monoamine (8.5 times) against a significant decrease in the inactivation enzyme activity (19.0 times). A significant ( $p = 0.000$ ) increasing of histamine level in the blood (by 232% and 99%, respectively) with a decrease in histamine activity (by an average of 70%) compared to the control is detected in subgroups of women with miscarriage that ended in childbirth at the term of 31 -33 and 34-36 weeks. But the upper values of the reference ranges for these indicators increased in most patients of subgroups that indicates the activation of both histamine synthesis and the process of its destruction and is generally adaptive mechanism. Prospects for further research. It is important to continue a series of research aimed at studying the state of the "histamine-histaminase" system in women with the threat of miscarriage.