

УДК -612.63:577.112.386.2]:612.018

# ВЗАИМОСВЯЗЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ СО СДВИГАМИ В ГОРМОНАЛЬНОМ СТАТУСЕ У ЖЕНЩИН ВТОРОЙ ПОЛОВИНЫ НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Т.В. Янушко<sup>1</sup>; Т.Ю. Егорова<sup>1</sup>, к.м.н., доцент; В.Р. Шулика<sup>2</sup>;  
А.В. Наумов<sup>2</sup>, к.м.н.

1 – Кафедра акушерства и гинекологии

2 – Центральная научно-исследовательская лаборатория  
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Целью нашего исследования было изучение физиологических изменений концентрации гомоцистеина и его основных метаболитов в крови женщин во второй половине неосложнённой беременности, а также оценить характер взаимосвязи этих изменений с динамикой сдвигов в гормональном статусе на различных сроках гестации.

Статья демонстрирует соотношение физиологических изменений уровня гомоцистеина и его основных метаболитов и гормонального статуса беременных женщин во 2 и 3 триместре неосложнённой беременности. Исследование было выполнено методом ВЭЖХ, а гормоны определялись радиоиммунным методом. Было обследовано 72 женщины, из них 32 не беременные и 40 женщин с физиологически протекающей беременностью со сроком 19-39 недель.

Концентрация гомоцистеина и цистеина при физиологическом течении беременности ниже по сравнению со здоровыми не беременными женщинами, уровень гомоцистеина положительно коррелирует с уровнем прогестерона и отрицательно с уровнем эстриола.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, цистеинилглицин, цистеин, глутатион, прогестерон, эстриол, физиологическая беременность.

*The purpose of our research was to study the physiological changes of the concentration of homocystein and its basic metabolites in women's blood during the second half of an uncomplicated pregnancy as well as to estimate the character of correlation of these changes with the dynamics the shifts in the hormonal status in different terms of gestation.*

*The article shows the correlation of the physiological changes of the level of homocystein and its basic metabolites with hormonal status of pregnant women within the second and third trimesters of an uncomplicated pregnancy. The study was carried on by the method of highly effective fluid chromatography with fluorescent detection, hormones being determined by radioimmune method. 72 women have been examined, 32 out of them were not pregnant and 40 had a physiological course of pregnancy with terms of 19 – 39 weeks.*

*The concentration of homocystein and cystein in the physiological course of pregnancy is less as compared to that in intact non-pregnant women, the level of homocystein in blood serum in normal pregnancy correlates positively with the level of progesterone and negatively with the level of estriol.*

**Key words:** homocystein, cysteinilglycin, cystein, glutathion, progesterone, estriol, physiological pregnancy.

## Введение

Беременность характеризуется существенными изменениями гормонального профиля беременных женщин, повышением объема циркулирующей крови (ОЦК), сердечного выброса, периферической вазодилатацией, изменением функции почек и увеличением массы тела. Таким образом, женщина в состоянии беременности представляет собой интересный объект для лонгитудинальных наблюдений метаболических процессов в норме и при патологии.

Большое количество исследований посвящено изучению эффекта гипергомоцистеинемии на различные осложнения беременности. Продемонстрирована связь увеличения уровня гомоцистеина и

развития дефекта нервной трубки у плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, гестоза, задержки внутриутробного развития плода [1, 4, 11]. В то же время, очень мало исследований посвящено изучению динамики изменения гомоцистеина в процессе развития нормальной неосложненной беременности. Установлено только, что концентрация гомоцистеина значительно (на 50-60%) снижается в первой половине неосложненной беременности. Остается открытым вопрос о динамике изменения уровня гомоцистеина на последнем месяце беременности, а также о механизмах изменения концентрации этой аминокислоты при беременности [23].

Целью нашего исследования было изучить фи-

зиологические изменения концентрации гомоцистеина и связанных с ним метаболитов в крови женщин во второй половине неосложненной беременности, а также оценить характер взаимосвязи этих изменений с динамикой сдвигов в гормональном статусе на различных сроках гестации.

### Материалы и методы

Клиническую группу составили 32 здоровые небеременные женщины репродуктивного возраста, а также 40 женщин второго и третьего триместров с физиологически протекающей беременностью. Группа беременных в зависимости от гестационного срока была разделена на 4 группы по 10 человек: 1 группу составили женщины со сроком гестации 19-24 недели, 2 группа включала пациенток на 25-28 неделе беременности, 3 группа – 29-33 недели и 4 группа – 34-38 недель.

В группе беременных женщин определяли концентрацию основных гормонов беременности – прогестерон и эстриол радиоиммунным методом [2]. В сыворотке крови всех 72-х женщин клинической группы определяли концентрацию гомоцистеина, цистеинилглицина, цистеина, глутатиона методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентной детекцией [14].

### Результаты и обсуждение

Распределение концентрации цистеина, гомоцистеина, цистеинилглицина и глутатиона подчинялось закону Гаусса, согласно критерию Шапиро-Уилкса, в связи с этим для корреляционного анализа нами использовался коэффициент Пирсона. Нами обнаружена достоверная положительная корреляция между сроком гестации и концентрацией гомоцистеина ( $r=0,555$ ,  $p<0,001$ ), а также концентрацией цистеина ( $0,381$ ,  $p=0,036$ ) (таблица 1). Также выявлена достоверная положительная корреляция между уровнем гомоцистеина, цистеина и цистеинилглицина. При этом не было обнаружено взаимосвязи между сроком гестации и глутатионом и цистеинилглицином, также динамика изменений концентрации глутатиона не зависела от уровня гомоцистеина, цистеина и цистеинилглицина.

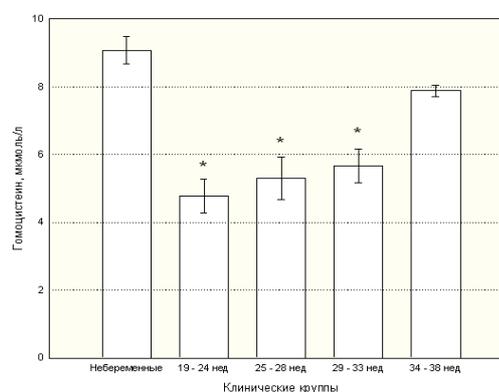
При анализе динамики изменения концентрации гомоцистеина и цистеина по мере развития здоровой беременности, выявлено, что концентрация этих аминокислот с 19 до 33 недели беременности не изменяется и образует плато (рисунок 1 и таблица 1). Эти данные подтверждаются другими исследователями, которые отмечали резкое уменьшение концентрации гомоцистеина в ранние сроки беременности, а затем с 20 недель по 32 неделю концентрация этой аминокислоты выходила на стабильный уровень [5, 6, 15].

Нами обнаружено, что концентрация гомоцистеина и цистеина у небеременных значимо отличается от аналогичного показателя для здоровых беременных женщин гестационного срока от 19 до 33 недель (рисунок 1 и таблица 2).

**Таблица 1** – Корреляционные связи основных метаболитов гомоцистеина и срока гестации при нормально протекающей беременности

Параметр		Параметр			
		Срок гестации	Цистеин	Гомоцист.	ЦисГли
Цистеин	Корреляция Пирсона	0,381			
	p	0,036			
Гомоцист.	Корреляция Пирсона	0,555	0,561		
	p	< 0,001	<0,001		
ЦисГли	Корреляция Пирсона	0,291	0,735	0,418	
	p	0,072	<0,001	0,008	
Глутатион	Корреляция Пирсона	0,210	0,044	0,089	0,298
	p	0,194	0,786	0,584	0,065

Примечание: Гомоцист – гомоцистеин, ЦисГли – цистеинилглицин.



**Рисунок 1** – Динамика изменения концентрации гомоцистеина в зависимости от срока гестации. Результаты выражены в виде средней величины ( $M$ )  $\pm$  ошибки среднего ( $m$ )

\* – достоверная разница по отношению к небеременным женщинам и беременным с гестационным возрастом 34-38 недель ( $p<0,05$ )

Уровень цистеина и гомоцистеина, соответственно, у небеременных женщин в 1,5 ( $p<0,001$ ) и 1,9 ( $p<0,001$ ) выше, по сравнению со здоровыми женщинами 19-24 недели беременности, на 50% ( $p<0,001$ ) и 70% ( $p<0,001$ ) выше, по сравнению с группой 25-28 недель гестации и на 36% ( $p<0,01$ ) и 60% ( $p<0,001$ ) больше, по сравнению с группой 29-33 недели гестации. Беременные гестационного срока 33-38 недель не отличались от здоровых небеременных по концентрации этих двух аминокислот. Полученные нами результаты соответствуют данным литературы по соотношению уровня гомоцистеина у беременных и небеременных женщин. Так, продемонстрировано достоверное снижение концентрации гомоцистеина во время беременности, которое происходит между вторым и третьим триместром беременности [23].

Концентрация цистеинилглицина увеличивалась у беременных всех исследуемых гестационных сроков по сравнению с небеременными женщинами (таблица 2). Достоверными эти отличия становились, начиная с 25 недели беременности. Уровень гомоцистеина у небеременных был на 14% ( $p=0,12$ ) меньше по сравнению с группой беремен-

Таблица 2 – Уровень аминокислот в крови небеременных женщин и здоровых беременных различных сроков гестации

Показатель	Клинические группы				
	НБ	19–24 недели	25–28 недели	29–33 недели	34–38 недели
Цистеин, мкмоль/л	219,9±8,5	147,7±20,4* <sup>+</sup>	144,9±20,1* <sup>+</sup>	151,7±17,5* <sup>+</sup>	224,9±16,7
ЦисГли, мкмоль/л	56,2±2,5	66,0±7,9	77,6±7,7 <sup>+</sup>	77,9±7,4 <sup>+</sup>	86,9±6,1 <sup>+</sup>
Глутатион, мкмоль/л	23,0±2,4	12,4±1,3 <sup>+</sup>	14,6±0,6	15,3±1,5	13,7±0,7 <sup>+</sup>

Примечания. 1. ЦисГли – цистинилглицин, НБ – группа небеременных; 2. \* – достоверная разница по отношению к группе здоровых беременных гестационного срока 34–38 недель ( $p < 0,05$ ), + – достоверная разница по отношению к группе небеременных женщин ( $p < 0,05$ ).

ных 19–24 недели гестации, на 27% ( $p < 0,001$ ) ниже в сравнении с женщинами на 25–28 и 29–33 недели беременности и на 35% меньше по сравнению с беременными 34–38 недель гестации.

Уровень глутатиона в группе небеременных женщин был выше, по сравнению с беременными, однако статистически значимые отличия были обнаружены только для группы женщин гестационного срока 19–24 (на 85%,  $p < 0,03$ ) и 33–38 (на 67%,  $p < 0,05$ ) недели беременности (таблица 2).

Далее нами проанализирована динамика изменения уровней цистеина, гомоцистеина, цистинилглицина и глутатиона в ходе развития здоровой неосложненной беременности на поздних ее сроках (таблица 2). Концентрация гомоцистеина и цистеина увеличилась в группе здоровых беременных с гестационным сроком 34–38 недель, соответственно, на 38% ( $p = 0,006$ ) и 32% ( $p = 0,02$ ) по сравнению с женщинами 29–33 недель беременности, на 49% ( $p = 0,002$ ) и 48% ( $p = 0,02$ ) в сравнении с группой беременных 25–28 недель гестации, на 65% ( $p < 0,001$ ) и 45% ( $p = 0,029$ ) по сравнению с женщинами с гестационным сроком 19–24 недели. Эти результаты согласуются с данными литературы. Так, показано, что уровень гомоцистеина у беременных в родах значительно превышает аналогичный показатель для женщин 32 недели гестации и соответствует концентрации гомоцистеина до беременности [8]. Нами не выявлено значимой разницы в динамике изменений концентрации цистинилглицина и глутатиона в процессе развития здоровой беременности.

Механизмы снижения уровня гомоцистеина в период беременности до настоящего времени остаются не выясненными. Первичное предположение, что данный феномен связан с увеличением объема циркулирующей плазмы у беременных, не оправдало себя. Так, не было обнаружено существенных корреляционных связей между снижением уровня гомоцистеина и изменением основных лабораторных показателей, характеризующих объем внутрисосудистой жидкости. Уменьшение концентрации гомоцистеина на 8, 20 и 32 неделе беременности значительно опережало снижение гематокрита и в несколько раз снижение концентрации альбумина в крови [23]. В связи с этим было выдвинуто предположение, что на концентрацию

гомоцистеина в период беременности могут оказывать влияние эндокринные факторы. Одними из основных гормонов беременности являются эстрогены (эстриол и эстрадиол) и прогестерон. Нами обнаружена положительная корреляция уровня прогестерона и концентрации гомоцистеина у женщин, начиная с 29 недели беременности ( $r = 0,734$ ,  $p = 0,016$ ). В то же время, у беременных сроком гестации 19–28 недель такой корреляции выявлено не было. Не было выявлено корреляционной взаимосвязи между уровнем эстриола и концентрацией гомоцистеина в группе беременных на сроке гестации 29–38 недель. При этом обнаружена статистически значимая отрицательная корреляция между этими двумя параметрами для женщин на 19–28 неделе беременности ( $r = -0,669$ ,  $p = 0,035$ ). При анализе корреляционных взаимосвязей уровня гомоцистеина и величины отношения прогестерон/эстриол выявлена достоверная положительная корреляция ( $r = 0,789$ ,  $p < 0,001$ ).

Исследования последних лет продемонстрировали зависимость концентрации гомоцистеина от пола и возраста. Так, у мужчин и у женщин в период менопаузы она превышает таковую у женщин в период детородного возраста [3, 13]. Исследуя связь между уровнем эстрогенов и концентрацией гомоцистеина, целым рядом авторов оценивался эффект различных терапевтических моделей применения как чистых эстрогенных препаратов, так и их комбинации с прогестагенами на уровень гомоцистеина в крови женщин в период менопаузы. Результаты лечения были различны, однако большинством авторов отмечалось снижение уровня гомоцистеина при применении эстрогенов [7, 19, 21].

В то же время, в некоторых публикациях сообщается о значительном снижении эффекта эстрогеновых препаратов на уровень гомоцистеина при добавлении к ним гестагенов [7, 18, 20, 22]. Основываясь на данных литературы, а также на результатах наших исследований, можно предположить, что снижение уровня гомоцистеина у беременных в 1-м и 2-м триместрах беременности связаны с эффектом взаимоотношений эстрогена/прогестерона. В конце беременности превалирует эффект прогестерона и концентрация гомоцистеина увеличивается. В настоящее время обсуждаются различные гипотезы эффекта эстрогенов на уровень гомоцистеина. Считается, что эстрогены непосредственно влияют на активность ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина и, в частности, на фермент, отвечающий за метилирование гомоцистеина до метионина или превращения гомоцистеина в цистатион [24]. В исследованиях на животных продемонстрировано, что эстрогены приводят к увеличению активности синтазы метионина в почках, фермента, отвечающего за метилирование гомоцистеина до метионина [9]. Некоторыми авторами высказывается предположение, что половые гормоны могут оказывать влияние на

метаболизм фолиевой кислоты, которая оказывает ключевое влияние на метаболизм гомоцистеина [10]. Существует гипотеза, согласно которой снижение уровня гомоцистеина при терапии эстроген-содержащими препаратами связана с уменьшением концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [17]. Так, эстрогены увеличивают экспрессию рецепторов для ЛПНП, тем самым активируя их метаболизм. В то же время, метаболизм гомоцистеина связан с этим типом липопротеинов и снижение ЛПНП приводит к уменьшению уровня гомоцистеина [24].

Эффект прогестерона на уровень гомоцистеина в группе женщин 29-38 недели беременности, вероятно, обусловлен достаточно высокой антиэстрогеновой активностью этого гормона, с одной стороны, а с другой – значительным ростом концентрации прогестерона в этот период беременности.

На основании полученных результатов можно сделать следующие **выводы**:

1. Концентрация гомоцистеина и цистеина при физиологическом течении беременности ниже по сравнению со здоровыми небеременными женщинами, при этом уровень содержания гомоцистеина и цистеина нарастает и положительно коррелирует со сроком гестации, и к концу 3-го триместра беременности не отличается от здоровых небеременных женщин.

2. Содержание гомоцистеина в сыворотке крови при нормально протекающей беременности положительно коррелирует с уровнем прогестерона и отрицательно с уровнем эстриола, причем, эти корреляционные связи зависят от срока гестации.

#### *Литература*

1. Плоцкий, А.Р. Содержание гомоцистеина у беременных и диагностика пороков развития плода / А.Р. Плоцкий, Т.Ю. Егорова, А.В. Наумов // *Здравоохранение*. – 2007. – № 11. – 76-79с.
2. Ткачева, Г.А. Радиоиммунологические методы исследования / Г.А.Ткачева, М.И. Балаболкин, И.П. Ларичева //– Москва: Медицина, 1983. – 172 с.
3. Age- and gender-specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation / K. Rasmussen, [et al.] // *Clin. Chem.* – 1996. – Vol. 42. – P. 630–636.
4. Aubard, Y. Hyperhomocysteinemia and pregnancy review of our present understanding and therapeutic implications / Y. Aubard, N. Darodes, M. Cantaloube // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – Vol. 93. – 2000. – P. 157-165.
5. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy / M.C. Walker, [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol. 180. – P. 660–664.
6. Decreased serum homocysteine in pregnancy / A. Andersson [et al.] // *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* – 1992. – Vol 30. – P. 377–9.

7. Effect of hormone replacement therapy and tibolone on serum total homocysteine levels in postmenopausal women / Christodoulakos G.E [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2004. – Vol 82. – P. 74–79.
8. Fetal homocysteine and birth weight are affected by maternal homocysteine before conception and throughout pregnancy / M.M. Murphy [et al.] // *Clin Chem.* – 2004. Vol. 50. P. 1406– 1412
9. Finkelstein, J. Methionine metabolism in mammals. Effect of age, diet, and hormones on three enzymes of the pathway in rat tissues / J. Finkelstein // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1972. – Vol. 122. – P. 583–590
10. Genser, D. Relation of homocysteine, vitamin B12, and folate to coronary in-stent restenosis / D. Genser, H. Prachar, R. Hauer // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 89. – P. 495–499
11. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss / W.L. Nelen [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 519-524.
12. Hyperhomocysteinemia induced by folic acid deficiency and methionine load—applications of a modified HPLC method / P. Durand [et al.]. – *Clin Chim Acta.* –1996. – Vol. 252, N 1. – P. 83-93
13. Increased plasma homocysteine after menopause / A.E. Hak [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2000. – Vol. 149. – P. 163–168
14. Krijt, J. Measurement of homocysteine and other aminothiols in plasma: advantages of using tris(2-carboxyethyl)phosphine as reductant compared with tri-n-butylphosphine / J. Krijt, M. Vackov6, V. Kozich // *Clin Chem.* – 2001. – Vol. 47, N 10. – P. 1821-1828
15. Longitudinal vitamin and homocysteine levels in normal pregnancy / R.M. Cikot [et al.] // *Br J Nutr.* – 2001. – Vol. 85. – P. 49–58
16. Nelen, W.L. Hyperhomocysteinemia and human reproduction / W.L. Nelen // *Clin Chem Lab Med.* – 2001. – Vol. 39, – P. 758-763,
17. Olszewski, A.J. Homocysteine content of lipoproteins in hypercholesterolemia / A.J. Olszewski, K.S. McCully // *Atherosclerosis.* – 1991. – Vol. 88. – P. 61–68
18. Oral estradiol decreases plasma homocysteine, vitamin B6, and albumin in postmenopausal women but does not change the whole-body homocysteine remethylation and transmethylation flux / R.G. Smolders [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90, N 4. – P. 2218-2224,
19. Postmenopausal oral 17- b- estradiol continuously combined with dydrogesterone reduces fasting serum homocysteine levels / V. Mijatovic [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1998. – Vol. 69. – P. 876–882,
20. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on plasma homocysteine in healthy postmenopausal women / V. Mijatovic [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1998. – Vol. 70. – P. 1085–1090,
21. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial / B.W. Walsh [et al.] // *J.Clin. Endocrinol. Metab.*–2000.–Vol. 85.–P.214–218
22. The effects of sequentail three-monthly hormone replacement therapy on several cardiovascular risk estimators in postmenopausal women / M.J. Van der Mooren [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1997. – Vol. 67 – P. 67–73
23. The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in longitudinal study / M.M. Murphy [et al.] // *Am. J.Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 76. – P. 614–619
24. Van der Mooren, M.J. Homocysteine and the role of sex hormones / M.J. Van der Mooren // *ESGOI 2001. Diagnostic procedure and latest development in gynecologic and obstetric investigation* // Genazzani A.R., Artini P.G. [eds.] CIC Edizioni Internazionali, Rome, 2001. – P. 89–94

*Поступила 29.10.08*