

О. В. Попова<sup>1</sup>, С. И. Трухина<sup>1</sup>, В. И. Циркин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Вятский государственный гуманитарный университет  
ул. Красноармейская, 26, Киров (обл.), 610002, Россия

<sup>2</sup> Кировская государственная медицинская академия  
ул. К. Маркса, 112, Киров (обл.), 610027, Россия  
E-mail: tsirkin@list.ru

## ВЛИЯНИЕ ГИСТИДИНА НА ВАРИАбельНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МОЗГА

С целью изучения возможности более широкого применения гистидина в медицине с помощью методов кардиоинтервалографии и электроэнцефалографии впервые установлено влияние однократного перорального приема 2 г L-гистидина на ВНС и электрическую активность мозга мужчин-добровольцев. Показано, что гистидин повышает тонус парасимпатического отдела ВНС, уменьшает тета-ритм ЭЭГ и увеличивает амплитуду вызванных потенциалов. Это указывает на перспективность применения гистидина для повышения умственной и физической работоспособности человека и на целесообразность его более широкого внедрения в клиническую практику.

*Ключевые слова:* L-гистидин, вариабельность сердечного ритма, электроэнцефалограмма, когнитивные вызванные потенциалы мозга.

В опытах на лабораторных животных показано, что L-гистидин (Гис) как свободная аминокислота избирательно поглощается мозгом, где выполняет функцию тормозного медиатора ЦНС [1]. Гис повышает устойчивость мозга к гипоксии, что в условиях *in vitro* показано для нейронов мозжечка [2] и гиппокампа [3] крысят. Гис относят к антиоксидантам и ингибиторам перекисного окисления липидов (ПОЛ), так как он является ловушкой синглетного молекулярного кислорода [3]. Гис рассматривают в качестве одного из главных компонентов буферной системы миокарда и мозга [4]. Гис привлекает внимание и как фактор, повышающий эффективность активации  $\beta$ -адренорецепторов (АР) гладких мышц матки, бронхов и миокарда животных, а также  $\alpha$ -АР гладких мышц сосудов [5]. Это объясняется тем, что Гис способствует восстановлению нативной структуры белка (т. е. проявляет себя как внутриклеточный шаперон) и восстанавливает эффективность передачи сигнала от  $\beta$ -АР или  $\alpha$ -АР внутрь клетки [6]. Однако до настоящего времени исследований по аденомодулирующему влиянию Гис в условиях организма по отношению к висцеральным системам и мозгу

у человека не проводилось, хотя потребность в этом имеется в связи с перспективой применения Гис как средства, восстанавливающего эффективность активации АР и обладающего антиоксидантным [3] и антигипоксическим [2; 3] действием. В частности, высказано предположение о целесообразности применения Гис совместно с  $\beta_2$ -адреномиметиками при лечении бронхиальной астмы и угрозы преждевременных родов [5; 7].

**Целью** исследования явилось изучение влияния однократного перорального приема Гис на состояние вегетативной нервной системы (ВНС) и электрическую активность головного мозга у здоровых юношей-добровольцев.

### Материал и методы

Планируя исследование, мы полагали, что прием Гис в дозе 2 г безопасен для человека. Основанием для этого является тот факт, что Гис – компонент пищи, так как он поступает в организм в составе белков, содержащихся в мясе, рыбе, сыре и зерновых культурах [4], а суточная потребность в нем составляет 1,5–2 г [8]. Известно, что макси-

мальная концентрация Гис в крови после приема белковой пищи наблюдается через 30–50 мин [4]. Так как углеводы и жиры тормозят процесс всасывания [4], то для изучения влияния Гис на деятельность внутренних органов и мозга рекомендован его прием в изолированном виде. Средняя концентрация Гис в крови взрослого варьирует в пределах  $1,1-3,0 \cdot 10^{-5}$  г/мл [4]. Прием исследуемой дозы Гис, по нашим расчетам, может увеличить ее до  $4-5 \cdot 10^{-5}$  г/мл. Такую концентрацию, с одной стороны, можно расценивать как безопасную для организма, а с другой – как концентрацию, при которой повышается вероятность проявления Гис адреносенсибилизирующей активности. Гис применяют в клинической практике в виде внутримышечных инъекций (4 %-й раствор L-гистидина гидрохлорида в объеме до 5 мл ежедневно) при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатита и атеросклероза [9]. Все эти данные указывают на целесообразность и практическую ценность изучения *in vivo* влияния свободного Гис на деятельность сердечно-сосудистой системы, вегетативную реактивность и электрическую активность нейронов коры больших полушарий.

В исследовании, которое было одобрено этическим комитетом Кировской государственной медицинской академии (протокол № 09-12 от 07.04.2010), приняли участие 15 молодых мужчин 19–25 лет, из которых 10 принимали Гис (опытная группа); предварительно они были ознакомлены с возможными физиологическими эффектами Гис и дали письменное подтверждение о своем согласии в исследовании. Остальные 5 исследуемых не получали Гис (контрольная группа). Исследование является экспериментальным, что ограничило круг добровольно принявших участие лиц. В то же время выборка, с нашей точки зрения, является достаточной для применения непараметрического критерия Уилкоксона.

Критерием отбора в группу исследуемых являлось отсутствие отклонений в нервно-психическом развитии и отсутствие в анамнезе хронических заболеваний, травм головного мозга, психических нарушений. В работе строго соблюдались следующие требования: поддержание интереса у испытуемого к обследованию, создание спокойной атмосферы, предъявление стандартизи-

рованных инструкций и разъяснение всех непонятных моментов, а также соблюдение конфиденциальности в отношении полученных сведений и результатов обследования. Для оценки действия однократного перорального приема 2 г L-Гис (Ajinomoto Co. Inc., Япония) на состояние сердечно-сосудистой системы, ВНС и коры головного мозга у испытуемых проводили регистрацию кардиоинтервалограммы (КИГ) и электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

КИГ регистрировали (по ЭКГ во II стандартном отведении) общепринятым способом [10] на диагностической установке «Нейрон-Спектр-3» с программным обеспечением компьютерного электрокардиографа «Поли-Спектр» (Нейрософт, г. Иваново) в положении «лежа на спине» в состоянии спокойного бодрствования в течение 5 мин. Система автоматически рассчитывала показатели, характеризующие вариабельность сердечного ритма (BCP). Одновременно у испытуемых измеряли артериальное давление (АД) с помощью стандартного тонометра типа ИАДМ-ОПМ.

При регистрации фоновой электрической активности мозга и когнитивных вызванных потенциалов (ВП) в ответ на значимые звуковые сигналы использовали компьютерный 19-канальный электроэнцефалограф «Нейрон-Спектр-3» (Нейрософт, г. Иваново), располагая электроды по международной системе «10–20 %» [11]. ЭЭГ регистрировали в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в позе «сидя» от лобных (F), передне- и задневисочных (T), теменных (P), затылочных (O) областей и участков центральной борозды (C). Для монополярной ЭЭГ использовали ушные индифферентные электроды. Программа автоматически рассчитывала индекс, амплитуду и частоту дельта-, тета-, альфа-, бета1- и бета2-ритмов, а также амплитуду и латентные периоды пяти компонентов ВП (P100, N100, P200, N200, P300).

Регистрацию КИГ, АД, ЭЭГ и ВП в опытной группе проводили пять раз – исходно, через 30, 60, 90 и 120 мин после приема 2 г Гис. В контрольной группе эти замеры проведены с аналогичным интервалом. Результаты исследований подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel и Biostat; различия оценивали по непараметрическому критерию Уилкоксона для

малых выборок и считали их достоверными при  $p < 0,048$ .

### Результаты исследования и обсуждение

Исходно параметры ВСР у студентов опытной и контрольной групп соответствовали общепринятым для данной категории лиц [10] и не отличались между собой. В контрольной группе достоверных изменений ВСР и АД в течение 2-часового исследования не наблюдалось. Таким образом, длительность эксперимента не отразилась на состоянии ВНС добровольцев контрольной группы.

В опытной группе (табл. 1) после приема Гис через 30 мин достоверно повысились значения математического ожидания, моды, RRmax и снизилась ЧСС; изменения остальных показателей, в том числе АД, носили недостоверный характер. Через 60 мин после приема Гис сохранялись увеличенными указанные показатели и сниженной ЧСС; кроме того, уменьшилось систолическое АД. Через 90 мин значение RRmax сохранялось повышенным, а систолическое АД – сниженным; возрастало значение RRmin. Через 120 мин оставалось повышенным значение RRmax, увеличились показатели общей мощности спектра, мощность быстрых и медленных волн. Все это указывает на то, что уже через 30 мин после приема Гис возрастает активность парасимпатического отдела (ПО) ВНС и это повышение сохраняется на протяжении последующих 90 мин.

Анализ ЭЭГ показал, что в контрольной группе на протяжении 120 мин существенных изменений в ее параметрах не наблюдалось, так же как не было существенных изменений латентных периодов и амплитуды всех пяти компонентов ВП. Косвенно это говорит о том, что у исследуемых в контрольной группе не менялась работоспособность, а также скорость обработки сенсорной информации и принятия решений. В опытной группе не изменялись показатели, характеризующие дельта-, альфа-, бета1- и бета2-ритмы, но достоверно ( $p < 0,048$ ) снижались показатели тета-ритма. В частности, на 30 мин снижался индекс ритма (в отведении F1 – до  $24,2 \pm 19$  % от исходных значений; в F7 – до  $6,7 \pm 16$  %; в T3 и T5 – до 0 %), а также амплитуда (в F7 – до  $35,0 \pm 17,5$  %) и частота ритма (в T4 – до

$30,2 \pm 19,2$  %; в T5 – до  $6,0 \pm 4,5$  %). На 60 мин оставались сниженными значения индекса тета-ритма (в отведениях F1 – до  $35,0 \pm 21,1$  %, в F7 – до  $1,7 \pm 1,7$  %, в T5 – до  $3,9 \pm 3,9$  %), амплитуды (в F7 – до  $36,9 \pm 8,1$  %) и частоты (в F7 – до  $45,2 \pm 9,7$  %). На 90 мин оставались сниженными значения индекса ритма (в F1 – до  $34,9 \pm 17,21$  %, в F7 – до  $33,3 \pm 21,1$  %), амплитуды (в F7 – до  $46,3 \pm 22,6$  %, в T5 – до  $23,2 \pm 17,6$  %) и частоты (в F8 – до  $60,3 \pm 17,8$  %, в T5 – до  $32,4 \pm 19,7$  %, в T6 – до  $39,0 \pm 26,7$  %). Через 120 мин оставались сниженными значения индекса тета-ритма (в F3 – до  $44,8 \pm 23,5$  %, в T5 – до  $25,0 \pm 25,0$  %) и амплитуды (в F8 – до  $41,7 \pm 21,1$  %). Согласно представлениям Ю. Д. Кропотова [11], снижение тета-ритма, который, преимущественно, отражает состояние гиппокампа, означает торможение эмоциональной реакции. Возможно, учитывая представление Y. Kubota et.al [12], это происходит за счет усиления контроля гиппокампа со стороны фронтальной коры (с участием ВНС). В целом снижение тета-ритма указывает на то, что прием 2 г Гис улучшает концентрацию внимания.

Нами также установлено, что прием Гис не влияет на латентные периоды ВП, но повышает амплитуду всех пяти компонентов ВП (табл. 2).

В частности, как показал анализ максимальных изменений амплитуды компонентов ВП, амплитуда P100 возрастала на 30 мин (в F3 – до  $217 \pm 51$  % от исходного уровня) и сохранялась повышенной на 60 мин (в F3 – до  $211 \pm 47$  %), после чего достигала исходных значений. Амплитуда N100 возрастала через 30 мин (в P3 – до  $264 \pm 70$  %), на 120 мин (в P3 – до  $292 \pm 82$  %). Амплитуда P200 возрастала на 30 мин (в F4 – до  $177 \pm 33$  %), сохранялась на 90 мин (в F4 – до  $296 \pm 85$  %) и на 120 мин (в T5 – до  $220 \pm 53$  %). Амплитуда N200 возрастала через 30 мин (в T4 – до  $260 \pm 59$  %), на 60 мин (в Fz –  $258 \pm 69$  %) и на 90 мин (в F4 – до  $269 \pm 41$  %). Амплитуда P300 возрастала через 30 мин (в T3 – до  $209 \pm 50$  %), затем частично восстанавливалась до исходного уровня и вновь возрастала на 120 мин (в P4 до  $165 \pm 30$  %). Такой характер изменения параметров ВП, согласно представлениям [11], означает повышение качества обработки информации в коре головного мозга (без изменения скорости

Таблица 1

Параметры ( $M \pm m$ ), характеризующие ВСР у мужчин  
до (абс.) и после приема 2 г гистидина (в % к исходному уровню)

| Параметр   | Опытная группа ( $n = 10$ ) |                                |                                |                                 |                                 |
|--|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|  | исходно                     | 30 мин                         | 60 мин                         | 90 мин                          | 120 мин                         |
| R-R max, мс  | 1106,0 ± 61,0               | <b>107,8 ± 2,2<sup>1</sup></b> | <b>107,5 ± 2,4<sup>1</sup></b> | 109,2 ± 4,0                     | <b>111,6 ± 4,0<sup>1</sup></b>  |
| R-R min, мс  | 592,0 ± 65,0                | 134,0 ± 20,6                   | 114,0 ± 13,7                   | <b>147,5 ± 19,5<sup>1</sup></b> | 114,8 ± 15,5                    |
| Математическое ожидание, мс                          | 936,0 ± 51,0                | <b>106,8 ± 2,4<sup>1</sup></b> | <b>107,3 ± 2,3<sup>1</sup></b> | 106,8 ± 3,0                     | 107,1 ± 3,1                     |
| Среднеквадратическое отклонение, мс <sup>2</sup>     | 72,8 ± 7,3                  | 98,4 ± 6,1                     | 107,4 ± 11,6                   | 100,3 ± 11,5                    | 122,9 ± 13,3                    |
| Мощность спектра, мс <sup>2</sup>                    | 4947,0 ± 1020,0             | 113,6 ± 17,7                   | 140,2 ± 42,7                   | 115,9 ± 19,1                    | <b>196,2 ± 45,8<sup>1</sup></b> |
| Коэффициент вариации, усл. ед.                       | 7,8 ± 0,8                   | 92,0 ± 5,1                     | 100,7 ± 11,96                  | 93,5 ± 10,3                     | 115,1 ± 11,8                    |
| Мода, мс   | 950,0 ± 100,0               | <b>106,0 ± 2,6<sup>1</sup></b> | <b>106,7 ± 2,2<sup>1</sup></b> | 106,8 ± 3,1                     | 105,6 ± 3,3                     |
| Мощность быстрых волн (HF-), мс <sup>2</sup>         | 1599,0 ± 591,0              | 163,5 ± 56,4                   | 165,1 ± 47,6                   | 133,5 ± 19,8                    | <b>205,3 ± 58,0<sup>1</sup></b> |
| Триангулярный индекс, усл. ед.                       | 14,4 ± 1,3                  | 92,6 ± 4,6                     | 87,8 ± 6,9                     | 104,9 ± 8,3                     | 105,6 ± 9,4                     |
| pRR50, %   | 26,9 ± 7,0                  | 148,8 ± 51,5                   | 171,2 ± 49,7                   | 189,3 ± 68,2                    | 162,6 ± 38,2                    |
| Мощность медленных волн (LF-), мс <sup>2</sup>       | 1589,0 ± 442,0              | 108,0 ± 12,5                   | 177,0 ± 48,0                   | 126,0 ± 22,4                    | <b>179,3 ± 35,2<sup>1</sup></b> |
| Мощность очень медленных (VLF) волн, мс <sup>2</sup> | 1759,0 ± 427,0              | 135,6 ± 34,8                   | 152,1 ± 52,3                   | 154,5 ± 45,0                    | 255,5 ± 85,4                    |
| ЧСС, уд./мин   | 65,6 ± 3,2                  | <b>94,0 ± 2,0<sup>1</sup></b>  | <b>93,8 ± 2,1<sup>1</sup></b>  | 94,3 ± 2,5                      | 94,2 ± 2,7                      |
| Систолическое АД, мм рт. ст.                         | 123,0 ± 3,0                 | 99,5 ± 1,4                     | <b>95,1 ± 2,1<sup>1</sup></b>  | <b>95,1 ± 2,1<sup>1</sup></b>   | 95,7 ± 2,8                      |
| Диастолическое АД, мм рт. ст.                        | 78,0 ± 2,0                  | 96,6 ± 3,4                     | 93,5 ± 4,0                     | 93,5 ± 4,0                      | 93,0 ± 4,7                      |

Примечание: <sup>1</sup> – различие с исходным уровнем на соответствующем этапе наблюдения достоверно ( $p < 0,048$ ).

Таблица 2

Отведения ЭЭГ у юношей,  
в которых прием гистидина достоверно ( $p < 0,048$ , по критерию Уилкоксона) повысил  
максимальную амплитуду вызванных потенциалов

| Компонент вызванных потенциалов | Этапы наблюдения (мин) |    |    |                    |
|---------------------------------|------------------------|----|----|--------------------|
|                                 | 30                     | 60 | 90 | 120                |
| P100                            | F3, T4                 | F3 | C3 | F1                 |
| N100                            | F2, P3                 | –  | –  | F2, F3, C3, C4, P3 |
| P200                            | F4                     | –  | F4 | T5                 |
| N200                            | T3, T4                 | Fz | F4 | –                  |
| P300                            | T3                     | –  | –  | Fz, P4, Pz         |

обработки информации) за счет повышения внимания к предъявляемому стимулу.

Нами показано, что Гис снижает индекс, амплитуду и частоту тета-ритма. Косвенно это указывает на то, что Гис повышает концентрацию внимания. С учетом данных литературы о тормозном влиянии Гис на нейроны ЦНС [1] и о природе тета-ритма [12], можно предположить, что уменьшение тета-ритма отражает угнетение эмоциональной реакции, вызванное торможением нейронов гиппокампа или повышением контроля над гиппокампом со стороны фронтальной коры (за счет активации ПО ВНС). Не исключено, что участие гиппокампа и фронтальной коры в угнетении тета-ритма обусловлено усилением эффективности активации  $\beta$ -АР нейронов этих структур под влиянием Гис.

Снижение выраженности тета-ритма ЭЭГ под влиянием приема Гис согласуется с изменениями вызванной активности, в частности с повышением амплитуды всех компонентов ВП. Мы объясняем это ростом числа нейронов, вовлекаемых в процесс обработки сенсорной информации, что, вероятно, происходит с участием фронтальной коры, благодаря чему повышается качество внимания. Все это означает, что Гис повышает способность мозга обрабатывать сенсорную информацию.

Планируя исследование, мы предполагали, что Гис в указанной дозировке вследствие его способности в концентрациях  $10^{-6}$ – $10^{-4}$  г/мл повышать эффективность активации  $\beta$ -АР [5] и оказывать прямой положительный инотропный эффект [6], будет усиливать деятельность сердца, в том числе

силу и частоту сокращений, а тем самым повышать АД. Однако реально прием 2 г Гис, наоборот, вызывал незначительное, но достоверное снижение ЧСС и АД. По нашему мнению, в основе подобного изменения АД и ЧСС лежит рост активности ПО ВНС. Можно говорить о трех возможных причинах, вызывающих этот рост.

1. Возникновение барорецепторного рефлекса под влиянием первоначального повышения силы и частоты сокращений сердца при воздействии Гис на  $\beta$ -АР миокарда.

2. Торможение симпатических центров деятельности сердца и сосудов под влиянием бульбарного сосудодвигательного центра вследствие повышения эффективности активации пресинаптических  $\alpha_2$ -АР его нейронов под влиянием Гис (подобно влиянию допегита).

3. Рефлекторное повышение активности ПО ВНС под влиянием приема Гис как пищевого продукта.

Будущие исследования, вероятно, позволят уточнить, какая из причин в большей степени объясняет влияние Гис на состояние ВНС и сердечно-сосудистой системы. Однако уже сегодня можно утверждать, что рост тонуса ПО ВНС под влиянием Гис может быть использован для уменьшения избыточной активности симпатической системы. В частности, можно говорить о перспективности применения Гис для снятия гипертензии легкой степени (например, у беременных женщин); для повышения работоспособности миокарда (например, у спортсменов в восстановительный период, у пациентов кардиологического профиля) и головного мозга (например, в экзаменац-

онный период у студентов); для повышения устойчивости внимания и снятия симптомов тревожности.

### Заключение

Пероральный прием 2 г Гис у молодых мужчин повышает тонус ПО ВНС, уменьшает тета-ритм и увеличивает амплитуду ВП. Это указывает на перспективность применения Гис для повышения умственной и физической работоспособности человека и на целесообразность более широкого его внедрения в клиническую практику.

### Список литературы

1. Borowicz K., Swiader M., Kamiński R., Kuźniar H., Kleinrok Z., Czuczwar S. Two essential amino acids, L-lysine and L-histidine, in five types of experimental seizures. // *Pol. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 52, № 5. P. 345–352.
2. Власова И. Г., Циркин В. И. Изучение антигипоксических свойств некоторых аминокислот-модуляторов адренергических структур // *Хроноструктура и хроноэкология репродуктивной функции: Материалы I Междунар. конф. М., 2000. С. 49–51.*
3. Adachi N. Cerebral ischemia and brain histamine // *Brain Res. Brain. Res. Rev.* 2005. Vol. 50, № 2. P. 275–286.
4. Западнюк В. И., Купраш Л. Н., Заика М. У. Аминокислоты в медицине. Киев: Здоровье, 1982. С. 139–151.
5. Сизова Е. Н., Циркин В. И. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов  $\beta$ -адрено- и М-холинореактивности. Киров: Изд-во ВСЭИ, 2006. 183 с.

6. Пенкина Ю. А., Ноздрачев А. Д., Циркин В. И. Влияние сыворотки крови человека, гистидина, триптофана, тирозина, милдроната и лизофосфатидилхолина на инотропный эффект адреналина в опытах с миокардом лягушки и крысы // *Вестн. С.-Петербур. ун-та. Серия 3: Биология.* 2008. № 1. С. 55–68.

7. Хлыбова С. В., Циркин В. И., Дворянский С. А. Содержание гистидина в сыворотке крови у женщин при физиологическом течении гестационного процесса и ряде акушерских осложнений // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2006. Т. 45, № 4. С. 50–54.

8. Агаджанян Н. А., Тель Л. З., Циркин В. И., Чеснокова С. А. Физиология человека: 6-е изд. М.: Мед. кн., 2009. 527 с.

9. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: РИА «Новая волна»: издатель Умеренков, 2007. 1206 с.

10. Баевский Р. М. Анализ variability сердечного ритма // *Физиология человека.* 2002. Т. 28, № 2. С. 69–82.

11. Кропотов Ю. Д. Современная диагностика и коррекция синдрома нарушения внимания: нейрометрика, электромагнитная томография и нейротерапия. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. 148 с.

12. Kubota Y., Sato W., Toichi M., Murai T., Okada T., Hayashi A., Sengoku A. Frontal midline theta rhythm is correlated with cardiac autonomic activities during the performance of an attention demanding meditation procedure // *Brain Res. Cogn.* 2001. Vol. 11, № 2. P. 281–287.

*Материал поступил в редколлегию 12.04.2010*

O. V. Popova, S. I. Trukhina, V. I. Tsirkin

### THE INFLUENCE OF HISTIDINE ON HEART RATE VARIABILITY AND ELECTRIC ACTIVITY OF THE BRAIN

For the first time is established with the purpose of studying an opportunity of wider application histidine in medicine with the help of cardiointervalography and electroencephalography influence unitary orally reception 2 g L-histidine on ANS and electric activity of a brain of men – volunteers. It is shown, that histidine raises an activity of parasympathetic nervous system, reduces a theta-rhythm EEG and increases amplitude of the caused potentials. It specifies perspectivity of histidine application for increase of intellectual and physical ability of the person and about expediency of its wider introduction in clinical practice.

*Keywords:* L-histidine, heart rate variability, EEG, caused cognitive potentials of the brain.