

О.И. Зайцева, В.Т. Манчук, Е.И. Прахин, Т.А. Колодяжная, Л.С. Эверт

РЕАКТИВНОСТЬ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН КАК МАРКЕР АДАПТАЦИИ К СРЕДОВЫМ ВЛИЯНИЯМ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ СИБИРИ

Вегетативной нервной системе (ВНС) принадлежит ведущая роль в процессах адаптации. Рост ребенка сопровождается функциональным изменением ВНС, совершенствованием сложных нейрогуморальных механизмов вегетативной регуляции, обеспечивающих состояние индивидуального здоровья детского организма (Вейн, 2000).

Особое значение вопросы формирования адаптационно-приспособительных реакций у подрастающего поколения приобретают в Сибири. Экологические условия разных широт этого региона различаются по степени жесткости климато-географических параметров. Так, для приезжего населения Эвенкии по сравнению с г. Красноярском климатические условия являются субэкстремальными и создают предпосылки для напряжения всех регуляторных систем, включая вегетативную нервную систему (Манчук, 2006). Неблагоприятные факторы окружающей среды могут способствовать развитию патологических состояний, являясь либо непосредственной причиной болезней, либо условиями для их развития. В отдельных случаях средовые факторы могут опосредованно влиять на регуляторные системы детского организма, снижая их защитные и приспособительные возможности с трансформацией в последующем в синдром вегетативной дисфункции, сердечно-сосудистые и другие заболевания (Агаджанян, 2006).

Формирование адаптивных реакций осуществляется на различных структурных уровнях целостного организма, включая клеточно-молекулярный. Установлено, что мишенью первичного воздействия неблагоприятных экологических факторов (низкой температуры, геомагнитного излучения, ветрового режима, микроэлементного состава почвы, необычной фотопериодичности) являются регуляторно-метаболические параметры клетки и ее важнейшего элемента – плазматической мембраны. Плазматическая мембрана в этом плане представляет собой эффекторное звено вегетативного гомеостаза. Мембрана в своем составе содержит многочисленные рецепторы к гормонам и медиаторам (Кульберг, 1986; Терещенко В.П., 2001). Такая структурная организация позволяет взаимодействовать с высшими центрами вегетативной регуляции через многочисленные регуляторные механизмы (нервные, гормональные и гуморальные), обеспечивая доминирующую роль того или иного звена регуляции на уровне клетки, обусловленную средовыми влияниями на организм (Новицкий, 2004).

Огромная социальная значимость процесса адаптации для растущего организма определяет необходимость оценки регуляторных возможностей организма на клеточном уровне, что позволит определить границы гомеостаза в рамках клетки, выход за которые влечет возникновение вегетативной неустойчивости и развитие состояния дезадаптации.

С целью изучения здоровья детей и их адаптационных возможностей были обследованы 208 детей 7-15 лет, проживающие в г. Красноярске и Эвенкии (Тунгусско-Чунский район: с. Ванавара и фактория Стрелка - на - Чуне). Всем школьникам проводилось соматическое и неврологическое обследование. Дети были признаны клиническими здоровыми, имели средние показатели физического и полового развития. По возрастной периодизации были сформированы 2 группы: первая 7-11 лет, вторая 12-15 лет.

Материал и методы исследования. Для оценки регуляторных возможностей вегетативной нервной системы и специфики адаптационно-компенсаторных механизмов у детей на уровне целостного организма был применен метод кардиоинтервалографии (КИГ) с клиноортостатической пробой с определением исходного вегетативного тонуса (ИВТ) и вегетативной реактивности (ВР) (Белоконь, 1987).

С целью изучения механизмов вегетативной регуляции и определения границ гомеостаза на клеточно-молекулярном уровне применялся метод микрофлуориметрии (Влади-

миров, 1980). Исследования проводились на спектрофлуориметре MPF-4 ("Hitachi"). Использовался флуоресцентный зонд хлортетрациклин для проведения функциональных проб с экзогенными биорегуляторами ВНС: ацетилхолином (АХ), адреналином (АД) и дексаметазоном (ДМЗ). Флуоресцентный зонд хлортетрациклин вводился в суспензию мембран эритроцитов *in vitro* с биорегуляторами ВНС в физиологических дозах. Измерялась динамика флуоресценции зонда хлортетрациклина по пиковым (ФЛ пик.) и скоростным показателям (V включ.).

Цифровой материал обработан стандартным пакетом программ STATISTICA, ver. 6.0 (Реброва, 2002). Для обеспечения единства методологии применяли непараметрические методы. Количественные признаки оценивали с помощью непараметрического критерия Манн-Уитни (M-W) при сравнении двух несвязанных выборок. Для множественного сравнения более чем двух выборок применялся критерий Крускала-Уоллиса (M-W). Результаты исследования количественных параметров в группах сравнения представлены в виде Me – медиана, 10%_o - 90%_o - процентиля. Качественные признаки представлены в виде относительных (в %) частот. Изменения считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ показателей КИГ свидетельствует о том, что среди детей всех групп, независимо от региона проживания, наиболее часто встречались школьники с эйтонической направленностью ИВТ (50-60% обследованных). В тоже время процент детей с симпатикотонической направленностью ИВТ встречался статистически значимо чаще среди детей пришлого населения Эвенкии в сравнении с детьми г. Красноярска ($27,02 \pm 5,16\%$ и у детей-красноярцев $13,09 \pm 3,68\%$, $p=0,0436$) и детьми коренного населения Эвенкии ($27,02 \pm 5,16\%$ и у детей-эвенков $10,41 \pm 4,41\%$, $p=0,0376$).

Оценка ИВТ у детей различных групп приобретает большую информативность в сопоставлении с показателями вегетативной реактивности. Вегетативная реактивность, как известно, характеризует направленность и степень изменения функционирования ВНС в момент перехода организма из одного состояния в другое. При оценке динамических показателей ВНС учитывается закон гомеостаза об исходном уровне. Последний заключается в том, что чем выше уровень исходной активности физиологического состояния, тем меньше относительное изменение этого уровня при воздействии импульсов одной и той же интенсивности (Гринене, 1990).

Частота вариантов вегетативной реактивности у здоровых детей различного возраста г. Красноярска и Эвенкии представлена на рисунке 1.

У здоровых детей различного возраста выявлена неоднородность адаптивных реакций на нагрузку. Нормальный вариант ВР преобладал у всех детей независимо от региона проживания, возраста и пола, что свидетельствовало о сохранении функционального резерва у большинства учащихся. Гиперсимпатикотонический вариант ВР регистрировался в равной степени среди детей г. Красноярска и детей пришлого населения. Причем в группе учащихся младшего школьного возраста вышеуказанный вариант встречался чаще среди детей пришлого населения ($p=0,0295$) в сравнении с детьми коренного населения, что свидетельствовало о напряжении адаптационно-приспособительных механизмов регуляции работы сердца. Асимпатикотонический вариант ВР наблюдался чаще у детей коренного населения младшего школьного возраста в сравнении с аналогичной группой учащихся пришлого населения ($p=0,0197$).

Следующим звеном в оценке адаптивных возможностей детского организма явилось исследование вегетативного гомеостаза на уровне клетки по параметрам клеточной реактивности.

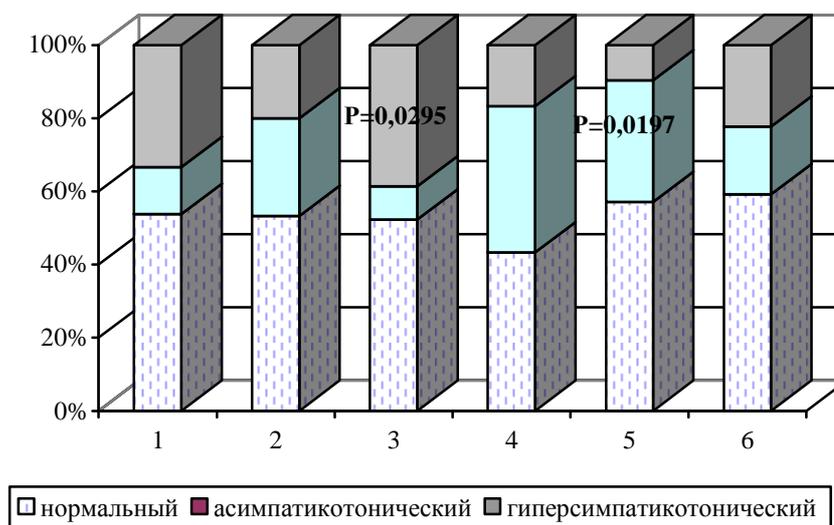


Рис.1. Частота вариантов вегетативной реактивности у здоровых детей различного возраста г. Красноярска и Эвенкии.

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Дети г. Красноярска 7-11 лет | 2. Дети г. Красноярска 12-15 лет |
| 3. Дети пришлого населения 7-11 лет | 4. Дети пришлого населения 12-15 лет |
| 5. Дети коренного населения 7-11 лет | 6. Дети коренного населения 12-15 лет |

Примечание: статистическая значимость различий между детьми младшего школьного возраста пришлого и коренного населения Эвенкии.

Выявленная различная чувствительность мембран эритроцитов к экзогенным биорегуляторам ВНС (ацетилхолину, адреналину и дексаметазону) по критериям показателей пика флуоресценции и скорости включения флуоресценции у школьников позволили сформировать группы детей по типам реактивности к биорегуляторам.

Характеристика типов реактивности клеточных мембран рассмотрена на примере здоровых детей г. Красноярска (табл. 1).

Первая группа - адекватный функциональный стереотип клеточной мембраны:

а). По изученным тестам к нему относились школьники с адекватно высокой чувствительностью эритроцитарных мембран на все биорегуляторы. Эти показатели клеточной реактивности расценивались нами как наличие у детей этой группы равновесного состояния клеточных механизмов регуляции с адекватными симпатопарасимпатомиметическими эффектами, в связи с чем данный тип клеточной реактивности был условно назван «сбалансированный холин-адрено-глюкокортикоидный тип» (СХАГ-тип). СХАГ-тип был самым многочисленным (около 40%) среди здоровых детей всех регионов проживания. У детей с данным типом реактивности отмечалось в 85% случаев сбалансированное состояние ВНС на уровне целого организма, т.е. эйтоническая направленность ИВТ в сочетании с различными вариантами ВР. Эти данные свидетельствовали о совпадении характера регуляции на уровне целого организма и на уровне мембранного звена клетки, что соответствовало по классификации Баевского Р.М. (1989) варианту удовлетворительной адаптации (Баевский, 1997).

Таблица 1.

Показатели реактивности мембран эритроцитов
при нагрузочных пробах с биорегуляторами у здоровых детей
г. Красноярск (Ме, 10‰ - 90‰)

Показатели флуоресценции зонда ХТЦ с биорегуляторами	Типы реактивности				Статистическая значимость (p)	
	СХАГ-тип n=33	СХ-тип n=27	АГ-тип n=17	ГХАГ-тип n=7	по M-W	по M-W
	[1]	[2]	[3]	[4]		
ФЛ пик. АХ (усл.ед)	31,00 (29,00 - 34,00)	31,00 (29,00 - 36,00)	25,00 (29,00 - 36,00)	25,00 (19,00- 27,00)	p1-3< 0,001 p1-4< 0,001	p< 0,001
V включ. АХ (усл.ед./мин)	0,74 (0,57- 0,94)	0,77 (0,59- 0,98)	0,35 (0,20- 0,61)	0,50 (0,24- 0,88)	p1-3< 0,001 p1-4< 0,001	p< 0,001
ФЛ пик. АД (усл.ед)	30,50 (26,00- 36,00)	25,00 (20,50- 28,00)	29,50 (26,00- 32,00)	24,50 (19,50- 29,00)	p1-2< 0,001 p1-4=0,0040	p< 0,001
V включ. АД (усл.ед./мин)	0,77 (0,50- 0,95)	0,42 (0,16- 0,60)	0,74 (0,55- 0,96)	0,47 (0,18- 0,54)	p1-2< 0,001 p1-4=0,0030	p< 0,001
ФЛ пик. ДМЗ (усл.ед)	30,00 (27,00- 34,50)	25,00 (21,80- 28,50)	30,00 (27,00- 36,00)	25,00 (21,00- 30,50)	p1-2< 0,001 p1-4=0,0020	p< 0,001
V включ. ДМЗ (усл.ед./мин)	0,86 (0,52- 1,20)	0,44 (0,30- 0,57)	1,01 (0,51- 1,15)	0,41 (0,29- 0,98)	p1-2< 0,001 p1-4=0,0109	p< 0,001

С одинаковой частотой данный тип реактивности встречался в анализируемых группах по возрасту и полу, а его параметры выбраны в качестве контрольных для сравнения с показателями других типов реактивности у здоровых детей.

б). Следующим по распространенности среди здоровых детей был тип регуляции биомембран (31,5%), сопровождавшийся достаточной реакцией эритроцитарных мембран на ацетилхолин и сниженной реакцией на адреналин и дексаметазон в сравнении с контролем. Эти данные отражают адекватно высокую холинергическую активность субклеточного звена регуляции, а тип реактивности клеточных мембран условно назван «сбалансированным холинергическим» (СХ-тип).

На уровне организма СХ-тип реактивности клеточных мембран составляли учащиеся с ИВТ-ваготонией (48%) и с ИВТ-эйтонией (52%) с нормальным и асимпатикотоническим вариантами ВР. В данном случае наблюдалось совпадение характера регуляции на уровне мембранного звена клетки и на уровне организма, что служит также проявлением удовлетворительной адаптации.

2. Тип биомембран, сопровождающийся напряжением физиологических механизмов регуляции и менее распространенный среди здоровых детей (20%). Он характеризуется преобладающей реакцией эритроцитарных мембран на адреналин и дексаметазон и сниженной реакцией на ацетилхолин в сопоставлении с контролем. Такая ситуация указывает на высокую активность субклеточного звена симпатoadреналовой и гипоталамо-

гипофизарно-надпочечниковой систем, отражает напряжение субклеточных звеньев регуляции. В этой связи выделенный тип реактивности клеточных мембран условно назван «адрено-глюкокортикоидный» (АГ-тип).

На уровне целого организма АГ-тип реактивности клеточных мембран в 35 % случаев регистрировался у детей с ИВТ-симпатикотонией с различными вариантами ВР и в 65% случаев - ИВТ-эйтония с преимущественно гиперсимпатикотоническим вариантом ВР. Эти данные указывали на совпадение характера регуляции на уровне клеточной подсистемы и на уровне целого организма и служили проявлением варианта напряженной адаптации с формированием донозологического состояния.

В возрастном аспекте независимо от региона проживания АГ-тип клеточной реактивности встречался в 1,5 раза чаще среди подростков (12-15 лет).

3. Тип биомембран, редко встречающийся среди здоровых детей (8%) и характеризующийся функциональной слабостью физиологических механизмов регуляции. Он характеризуется пониженной реакцией эритроцитарных мембран на все биорегуляторы в сопоставлении с контролем. Эти данные указывали на ослабление функциональной активности клеточных элементов вегетативной регуляции, а тип реактивности клеточных мембран условно назван «гипосенситивный холин-адрено-глюкокортикоидный» (ГХАГ-тип). На уровне организма ГХАГ-тип реактивности клеточных мембран регистрировался преимущественно у детей с ИВТ-симпатикотонией, реже - с ИВТ-ваготонией, с крайними вариантами ВР (асимпатикотоническим или гиперсимпатикотоническим). Полученные результаты свидетельствовали о развитии преморбидного состояния и соответствовали варианту неудовлетворительной адаптации.

Определены экологические особенности формирования типа реактивности клеточных мембран (СХАГ-типа реактивности), характеризовавшиеся усилением активности стратегических механизмов регуляции (субклеточных элементов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы) у детей пришлого населения, что обусловлено субэкстремальными условиями проживания. При этом у здоровых детей пришлого населения Эвенкии в сопоставлении с аналогичной группой детей-красноярцев наблюдалась повышенная реакция эритроцитарных мембран на дексаметазон по показателю флуоресценции V включ. ДМЗ (1,15; 0,69-1,59 усл.ед./мин. и у детей г. Красноярска 0,86; 0,52-1,20 усл.ед./мин., $p=0,0014$).

Своеобразие субклеточных звеньев вегетативной регуляции, обусловленное этнической принадлежностью ребенка, проявлялось отсутствием мобилизации клеточного «аварийного» звена регуляции (невысокая функциональная активность симпадодреновой системы) у детей коренного населения, что является признаком адаптированности (Гичев, 1993). У детей-эвенков со СХАГ-типом реактивности клеточных мембран в сравнении с аналогичной группой детей пришлого населения обнаружено снижение реакции эритроцитарных мембран на адреналин по показателям ФЛ пик. АД (29,50; 25,00-32,00 усл.ед./мин. и у детей пришлого населения 33,00; 28,00 – 38,06 усл.ед./мин., $p=0,0167$) и V включ. АД (0,59; 0,27-0,89 усл.ед./мин. и у детей пришлого населения 0,94; 0,65-1,66 усл.ед./мин., $p=0,0088$).

Заключение. Таким образом, выявленные адаптационные реакции организма на клеточно-молекулярном уровне и в организме в целом у здоровых детей различных регионов проживания носят универсальный характер, о чем свидетельствуют типы клеточной реактивности и данные КИГ.

Выделенные типы реактивности клеточных мембран позволяют судить о достаточности и эффективности мембранного звена клеточной регуляции для определения адаптивных возможностей детского организма и оценки индивидуального здоровья. Однако адаптационно-приспособительная деятельность индивидуальна и реализуется у школьников в зависимости от региона проживания и возраста различной степенью участия стратегических механизмов регуляции гомеостатических функций.

Синдром напряжения вегетативной регуляции, установленный по индивидуальным типам клеточной реактивности у детского населения Эвенкии позволит выделить группы риска среди учащихся к сердечно-сосудистым заболеваниям. Выявление доклинических форм функциональной неустойчивости по параметрам вегетативной дисфункции на клеточно-молекулярном уровне позволит существенно улучшить профилактику сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература:

- Агаджанян и др.*, 2006 – *Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Берсенева А.П.* Проблемы адаптации и учение о здоровье.- М.: РУДН, 2006, 283 с.
- Баевский и др.*, 1997 - *Баевский Р.М., Берсенева А.П.* Оценка адаптационных возможностей и риск развития заболеваний.- М.: Медицина, 1997, 235 с.
- Белоконь и др.*, 1987 - *Белоконь Н. А., Кубергер. М. Б.* Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей.- М.: Медицина, 1987, Т.1, 447 с.
- Вейн*, 2000 - *Вейн А.М.* Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение.- М.:МИА, 2000, 752 с.
- Владимиров и др.*, 1980 - *Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е.* Флюоресцентные зонды в исследовании биологических мембран.- М.: Медицина, 1980, 320 с.
- Гичев*, 1993 - *Гичев Ю.П.* Печень: адаптация, экология. Новосибирск.: Наука, 1993, 152 с.
- Гринене и др.* - *Гринене Э., Вайткявичюс В.-Ю., Марачинскене Э.* Особенности сердечного ритма у школьников // Физиология человека.- 1990, №1, С.88-93.
- Кульберг*, 1986 - *Кульберг А.Я.* Рецепторы клеточных мембран. М.: Высш. шк., 1986, 101 с.
- Манчук*, 2006 - *Манчук В.Т.* Этнические и средовые факторы формирования здоровья населения Сибири // 13 Международный конгресс по приполярной медицине: материалы конгресса, Новосибирск, 2006, С. 11.
- Новицкий и др.*, 2004 - *Новицкий В. В, Рязанцева Н. В., Степовая Е. А.* Физиология и патофизиология эритроцита. - Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004, 202 с.
- Реброва*, 2002 - *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «STATISTICA».- М.: Медиа Сфера, 2002, 305 с.
- Терещенко*, 2001 - *Терещенко В.П.* Варианты формирования мембран эритроцитов у детей, проживающих в северных районах Красноярского края. // Север – человек, проблемы сохранения здоровья: материалы научно-практической конференции. Красноярск, 2001, С. 360-361.

O.I.Zaitseva, V.T.Manhouk, E.I.Prachin, T. A. Kolodyazhnaya, L.S.Evert
REACTIVITY OF CELLULAR MEMBRANES AS A MARKER
OF ADAPTATION TO SPHERE INFLUENCES

IN THE CHILDREN LIVING IN DIFFERENT REGIONS OF SIBERIA

SRI of the Medical Problems of the North, Siberian Branch of RAMS, Krasnoyarsk

We studied adaptational reactions of children on the cellular level by the probe chlortetracycline fluorescent spectroscopy of membrane and by using functional tests of exogenous bioregulators, introduced in physiological dosage into erythrocyte membrane suspension in vitro in the children of different regions of Siberia.

We revealed some adaptative variants of membrane reactivity. They adequately reflect adaptational reactions of growing body on cellular-molecular level. Ethnic and regional peculiarities of taking part of strategic mechanisms of regulation of homeostatic functions on the level of cellular membranes are found. We show the formation of pre-clinical signs of pathology in vegetative regulation in children on a cell level.

Key words: children, adaptation, Siberia, cellular membrane reactivity.