

УДК 615.035.4

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ МОНОАМИНОВ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ШКОЛЬНИКОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ВИТАМИНИЗАЦИИ В УСЛОВИЯХ СИБИРИ И КРАЙНЕГО СЕВЕРА**¹Новицкая В.П., ^{1,2}Прахин Е.И.**¹*ФГБНУ «Научно исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, e-mail: impn@impn.ru;*²*ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, e-mail: rector@krasgmu.ru*

Обследованы дети в возрасте 10–11 лет, проживающие в г. Красноярске (n = 91 человек) и г. Норильске (n = 60 человек). В каждом городе дети одной школы регулярно, принимавшие в течение 7 месяцев (с сентября по март) поливитаминный комплекс по 1 драже в день, составили основную группу, а дети другой школы, не принимавшие витаминный комплекс, составили группу сравнения. В лимфоцитах периферической крови гистофлуоресцентным методом выявляли содержание моноаминов (катехоламинов и серотонина). Установлено, что у детей г. Красноярска через 1 и 7 месяцев витаминизации, в лимфоцитах отмечается оптимизация регуляторного метаболизма, снижается в 1,2 раза содержание серотонина. Однако у школьников г. Норильска через 7 месяцев приёма поливитаминов уровень серотонина в лимфоцитах крови возрастает в 1,7 раза, а уровень катехоламинов снижается на 52%. Несмотря на повышение уровня серотонина в лимфоцитах детей г. Норильска, клинических проявлений аллергических реакций у детей не было. В то же время положительные клинико-физиологические эффекты у школьников двух регионов оказались наиболее выражены через 7 месяцев витаминизации. Содержание моноаминов в лимфоцитах крови адекватно отражает разные временные этапы семимесячной витаминизации детей младшего школьного возраста в Сибири и на Крайнем Севере.

Ключевые слова: витаминизация, школьники, лимфоциты, моноамины, Сибирь, Север**CHANGES IN THE CONTENT OF MONOAMINES IN BLOOD LYMPHOCYTES SCHOOLCHILDREN WITH LONG-TERM VITAMINIZATION IN CONDITIONS OF SIBERIA AND THE FAR NORTH****¹Novitzkaya V.P., ^{1,2}Prakhin E.I.**¹*Federal State Budgetary Scientific Institution « Scientific Research Institute Medical Problems of the North», Krasnoyarsk, e-mail: impn@impn.ru;*²*Medical University KrasGMU them. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: rector@krasgmu.ru*

The study included children aged 10–11 years living in the city of Krasnoyarsk (n = 91 people) and Norilsk (n = 60). In each city, children of the same school regularly, take it within 7 months (September to March) multivitamin complex 1 tablet per day, the main group, and the other school children who did not take vitamin complex, made the comparison group. The peripheral blood lymphocytes were detected by gistofluorescent content of monoamines (catecholamines and serotonin). It was found that children of Krasnoyarsk at 1 and 7 months old fortification in the optimization of regulatory lymphocytes is marked metabolism is reduced by 1.2 times serotonin. However, schoolchildren of Norilsk 7 months receiving multivitamins serotonin levels in the blood lymphocytes increases. 1.7 times, and the level of catecholamines is reduced by 52%. Despite the increase in serotonin levels in lymphocytes of children in Norilsk, the clinical manifestations of allergic reactions in children were not. At the same time the positive clinical and physiological effects of schoolchildren between the two regions have been the most pronounced in 7 months vitaminization. The content of monoamines in peripheral blood lymphocytes adequately reflects the different stages of the seven-month time vitaminization of children of primary school age in Siberia and the Far North.

Keywords: vitaminization, schoolchildren, lymphocytes, monoamines, Siberia, the North

В районах Сибири и Крайнего Севера человек подвергается воздействию экстремальных климатоэкологических факторов, реализующих своё влияние на разных уровнях организации живого [6,9]. Жизнь в огромных городах мегаполисах, расположенных в этих регионах, где окружающая среда интенсивно загрязняется и насыщается факторами техногенного происхождения, оказывает дополнительное влияние на организм человека. Витаминизация один из способов регуляции механизма повышения естественной резистентности к этим воздействиям [1, 8].

Школьный возраст характеризуется с одной стороны интенсивными темпами роста и развития, с другой – недостаточно высокой сопротивляемостью к воздействию неблагоприятных факторов в этот период. Исследование фактического питания школьников 7–14 лет г. Красноярска и г. Норильска выявило ряд существенных недостатков в виде дефицита микро- и макро-нутриентов, что повышает риск развития многих заболеваний [1, 7, 9]. Иммунная система, как одна из важнейших гомеостатических систем организма вместе с нервной и эндокринной принимает участие во всех

адаптационных реакциях. Общеизвестно участие катехоламинов (КА) и серотонина в механизмах адаптационного синдрома, в том числе и к условиям Крайнего Севера [3, 6]. Моноаминергические системы осуществляют своё влияние на иммунные реакции через систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Известно, что в лимфоцитах происходит также депонирование и синтез моноаминов [10], то и эти, биологически активные вещества оказывают влияние на функциональную активность клеток иммунной системы. Витамины входят в состав активных центров сложных ферментов синтеза и распада моноаминов, а также в виде коферментов участвуют в этих реакциях. Сегодня однозначно выявлена роль питания в формировании и гармоничном функционировании всех органов и систем ребенка Исследований, посвящённых изучению содержания моноаминов в лимфоцитах крови детей младшего школьного возраста при непрерывной, длительной витаминизации в условиях Сибири и Крайнего Севера нет, что определяет актуальность и научную новизну данной работы.

Цель исследования: выявить изменения содержания моноаминов в лимфоцитах крови школьников при длительной витаминизации в условиях Сибири и Крайнего Севера.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились школьники в возрасте 10-11 лет, проживающие в г. Красноярске (91 человек) и г. Норильске (60 человек). Дети одной школы, регулярно принимавшие в течение 7 месяцев (с сентября по март) отечественный поливитаминный комплекс по 1 драже один раз в день, составили основную группу наблюдения. Дети другой школы, не принимавшие поливитамины, составили группу сравнения. Обе школы находились в районах с одинаковой экологической ситуацией. Критерием включения в исследование было то, что дети были соматически здоровы, не принимали другие лекарственные препараты, не подвергались вакцинации в этот период. Обследование детей проводили по согласованию с администрацией школ, при подписании родителями информированного согласия на проведение данного наблюдения и исследования. Критерием исключения из исследования были отклонения в состоянии детей и несогласие детей и родителей на каждом этапе исследования. В г. Красноярске у детей брали кровь из пальца: через 1 месяц, через 6 месяцев и через 7 месяцев после начала витаминизации. В г. Норильске через 7 месяцев после начала витаминизации. В качестве средства для профилактической витаминизации был использован отечественный поливитаминный комплекс, в котором дозы витаминов близки к рекомендуемым суточным дозам потребления для детей [4]. В состав одного поливитаминного драже входили следующие компоненты: витамины – А – 3300 МЕ; В₁ – 0,002 г; В₂ – 0,002 г; В₆ – 0,003 г; В₁₂ – 0,000002 г; РР – 0,02 г; Р – 0,01 г; Е – 0,01 г;

С – 0,075 г; фолиевая кислота – 0,00007 г и пантотенат кальция – 0,03 г.

Содержанию моноаминов в лимфоцитах периферической крови определяли люминесцентно-гистохимическим методом Фалька – Хилларпа в собственной модификации для мазков крови [5]. Флуоресценцию моноаминов фиксировали на микроскопе «ЛЮОММ-РЗ», сигнал с которого выводился на цифровой мультиметр. Уровень КА и серотонина в лимфоцитах выражали в условных единицах (у.е.).

Полученные результаты обработаны с помощью стандартной лицензионной программы «Statistica v. 6.1». Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента при критическом уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде средней величины, а также стандартной ошибки средней арифметической ($M \pm m$).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализируя полученные данные, следует отметить, что после приёма поливитаминного комплекса в течение одного месяца у детей основной группы г. Красноярска содержание серотонина в лимфоцитах снижалось на 37% ($p < 0,05$) относительно его уровня в лимфоцитах детей группы сравнения (табл. 1).

Снижение флуоресценции серотонина в лимфоцитах детей основной группы может быть обусловлено разными причинами, и, прежде всего, снижением активности серотонинергической системы ЦНС путём блокады ферментов синтеза серотонина, что будет способствовать активации дофаминергической системы и, как следствие, приведёт к стимуляции иммунных реакций [2, 3].

Изменение соотношения регуляторных веществ в лимфоцитах, вероятно, активизирует определённые транскриптоны и таким способом приводит к избирательному накоплению или снижению рецепторных мембранных структур – адренорецепторных, серотонинорецепторных и т.д.

Изменение уровня серотонина, количества рецепторов, может влиять на активный транспорт ионов через плазматическую мембрану, депонирование моноаминов в гранулах и их синтез в клетке [2, 10]. В связи с тем, что уровень флуоресценции моноаминов зависит от энергетического и пластического обмена клеток [2, 3], то можно думать и об изменении ферментного метаболизма, который является интегральным показателем, отражающим функциональное состояние лимфоцитов, что было показано нами ранее [7].

У детей группы сравнения избыток серотонина, вероятно, тормозит синтез нуклеиновых кислот и белков, а также снижает активность дофаминергической системы, играющей важную роль в процессах памяти [2].

Таблица 1

Содержание моноаминов в лимфоцитах крови у детей двух школ г. Красноярска после профилактической витаминизации ($M \pm m$)

Показатель	Через 1 месяц		Через 6 месяцев		Через 7 месяцев	
	Группа основная n = 9	Группа сравнения n = 10	Группа основная n = 16	Группа сравнения n = 19	Группа основная n = 20	Группа сравнения n = 17
КА, у.е.	36,00 ± 8,04	41,16 ± 9,02	23,43 ± 1,53 **	38,15 ± 4,36	29,22 ± 3,45	35,33 ± 3,07
Сер., у.е.	289,25 ± 38,64*	453,33 ± 63,17	378,37 ± 35,98*	311,36 ± 18,06	278,3 ± 23,68*	343,0 ± 11,5
КА/Сер	0,12 ± 0,02	0,10 ± 0,03	0,075 ± 0,01	0,13 ± 0,02	0,10 ± 0,009	0,08 ± 0,001

Примечание. Достоверность различий между группами детей, принимавших витамины (основная группа) и группой сравнения: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Таблица 2

Содержание моноаминов в лимфоцитах крови детей двух школ г. Норильска после профилактической витаминизации ($M \pm m$)

Показатель	Через 7 месяцев		Через 7 месяцев			
	Группа основная n = 30	Группа сравнения n = 30	Группа основная		Группа сравнения	
			Девочки n = 15	Мальчики n = 15	Девочки n = 15	Мальчики n = 15
КА, у.е.	30,33 ± 2,24***	63,06 ± 2,44	42,0 ± 3,57**	24,5 ± 1,9***•••	62,2 ± 3,99	63,93 ± 3,23
Сер., у.е.	128,73 ± 10,36***	75,53 ± 4,19	130,8 ± 21,34	127,7 ± 12,51	65,86 ± 6,14	85,2 ± 5,11•
КА/Сер	0,28 ± 0,03***	0,92 ± 0,06	0,42 ± 0,09***	0,21 ± 0,02***••	1,05 ± 0,11	0,8 ± 0,07

Примечание. Достоверность различий между группами детей, принимавших витамины (основная группа) и группой сравнения: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; между девочками и мальчиками: • – $p < 0,05$; •• – $p < 0,01$; ••• – $p < 0,001$.

Можно также предположить, что у этих детей после приёма поливитаминов происходит подъём и уровня кортикостероидов, что будет способствовать снижению содержания серотонина [2, 3].

Через 6 месяцев витаминизации в лимфоцитах детей основной группы г. Красноярска снижается флуоресценция КА на 39% ($p < 0,01$), а флуоресценция серотонина повышается на 22% ($p < 0,05$) относительно показателей детей группы сравнения (табл. 1). Значимость этого факта определяется тем, что серотонин ограничивает возбуждение адренергических центров [2, 3].

Для понимания этого явления, следует иметь в виду, что адаптация детей к многократному воздействию поливитаминового комплекса, вероятно, приводит к снижению чувствительности клеточных мембран к стрессорным медиаторам и гормонам [1, 8].

Явление десенситизации, может быть связано с изменением липидного бислоя клеточных мембран при воздействии витаминов, которые действуют как антиоксиданты [8]. Снижение числа и эффективности функционирования адренорецепторов,

то есть адренореактивности, может стать важным фактором повышения резистентности к стрессорным воздействиям окружающей среды у детей основной группы.

С другой стороны, длительная витаминизация вызывала повышение уровня стресс лимитирующей серотонинергической системы, если учесть, что содержание серотонина в лимфоцитах коррелирует с уровнем серотонина мозга [10].

В таком случае у детей основной группы высокий уровень серотонина в лимфоцитах выступает в роли модулятора, ограничивающего чрезмерные эффекты КА, содействуя десенситизации, предупреждает стрессорные эффекты и потенцирует действие серотонинергической системы. Однако высокий уровень серотонина может вызывать ингибирование иммунного ответа и тормозить активность дофаминергической системы, связанной с ним морфо-функциональными связями [2, 3].

Следует учитывать, что сложный характер действия поливитаминового комплекса может быть связан не только с эффектом самих витаминов, но и с различными взаимодействиями метаболических систем лимфо-

цитов, как на уровне ферментов энергетики и синтеза, так и на уровне рецепторной регуляции.

Третье обследование детей (через 7 месяцев) проводили в двух городах: г. Красноярск и г. Норильске (табл. 2) одновременно.

Сопоставление показателей флуоресценции моноаминов в лимфоцитах детей групп сравнения г. Красноярск и г. Норильск показало, что в лимфоцитах детей пришедшего населения Севера выше флуоресценция КА на 78% ($p < 0,01$) и ниже серотонина в 4,5 раза ($p < 0,001$) относительно таких же параметров детей группы сравнения г. Красноярск. Уровень моноаминов у детей, проживающих в условиях Севера, вероятно, связан с исходно большим напряжением симпатoadренальной системы, когда организм ребенка в определенной степени предохраняется от действия их избытка, путём накопления КА преимущественно в форменных элементах крови. У детей г. Норильск величина индекса КА/Сер., оказалась также выше в 11,5 раза ($p < 0,001$), чем у детей г. Красноярск.

Длительное воздействие поливитаминового комплекса на детей Сибири и Севера, позволило выявить ряд существенных различий по содержанию моноаминов в клетках иммунной системы. После 7 месячной витаминизации у детей основной группы г. Красноярск уровень КА в лимфоцитах не отличался от детей группы сравнения, а у детей основной группы г. Норильск уровень КА снизился на 52% ($p < 0,001$).

В отношении серотонина данные были не столь однозначны. В лимфоцитах школьников основной группы г. Красноярск уровень серотонина оказался ниже в 1,2 раза ($p < 0,05$), а у детей основной группы г. Норильск выше в 1,7 раза ($p < 0,001$) относительно группы сравнения. У детей основной группы г. Красноярск величина индекса КА/Сер. достоверно не отличалась от показателя группы сравнения (табл. 1), а у детей основной группы г. Норильск этот индекс снизился на 70% ($p < 0,001$) относительно детей группы сравнения (табл. 2). Снижение этого соотношения у детей Севера после витаминизации отражает степень торможения формирования условно-рефлекторных связей и переход кратковременной памяти в долговременную, что может свидетельствовать о понижении функциональных возможностей ЦНС [2, 3].

При определении содержания моноаминов в лимфоцитах крови детей двух регионов после витаминизации, нами была выявлена зависимость содержания КА от пола ребенка. Так, у девочек основной группы в г. Красноярске уровень КА снижается

в 2 раза. ($p < 0,05$), а у мальчиков основной группы г. Норильск ещё в большей степени – в 2,6 раза ($p < 0,001$) относительно групп сравнения. Сами по себе эти факты свидетельствуют о возможном снижении скорости захвата КА лимфоцитами, причем уровень КА в лимфоцитарных клетках можно рассматривать в качестве интегративного маркера скорости захвата КА. С другой стороны биогенные амины характеризуют половой диморфизм реактивности у школьников Сибири и Крайнего Севера.

Заключение

Проведённое исследование показало, что при долговременной адаптации детей Сибири и Крайнего Севера к воздействию комплекса витаминов происходит изменение баланса нейромедиаторов в лимфоцитах, которое может менять функциональную активность этих клеток [5, 6]. Механизмы таких изменений следует искать, прежде всего, в модуляции поливитаминами гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, изменяющей уровень нейротрансмиттеров на каждом этапе витаминизации детей г. Красноярск и г. Норильск.

Сопоставление результатов 7 месячной витаминизации школьников Сибири и Крайнего Севера выявило особенности реагирования клеток иммунной системы на один и тот же по характеристике раздражитель, в зависимости от исходного состояния лимфоидной системы. Снижение уровня серотонина в лимфоцитах детей г. Красноярск, вероятно, обусловлено снижением возбуждения высших регуляторных механизмов. Такой вариант соотношения регуляторных веществ в клетках иммунной системы может быть обеспечен меньшим выделением регуляторных метаболитов.

Снижение уровня КА и увеличение содержания серотонина в лимфоцитах детей г. Норильск после витаминизации, вероятно, связано не только с влиянием поливитаминового комплекса на биохимические механизмы, синтез и распад моноаминов, но и с состоянием регуляторных систем у жителей Севера, определяющих перестройку функций на различных уровнях. Большая амплитуда колебаний исследованных параметров у детей г. Норильск согласуется с законом начального уровня, согласно которому интенсивность ответа биосистемы на внешний фактор, определяется уровнем функции [10].

Клинические наблюдения показали, что после витаминизации у детей г. Красноярск и г. Норильск снизилась общая заболеваемость, улучшились показатели физиче-

ского развития (по степ-тесту). Несмотря на то, что нами выявлено повышение уровня серотонина в лимфоцитах детей г. Норильска, клинических проявлений аллергических реакций у детей не было.

Список литературы

1. Васильев А. В., Каспаров Э.В., Прахин Е.И. Перспективные задачи оптимизации питания на основе современных методов оценки пищевого статуса и энерготрат // Вопросы детской диетологии – 2010. – Т. 8, № 3 – С. 44–46.
2. Кометиани П.А., Алексидзе Н.Г., Клейн Е.Э. Нейрохимические аспекты памяти. – Тбилиси: Мецниереба, 1980. – 198 с.
3. Крыжановский Г.Н., Акмаев И.Г., Магаева С.В. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии. – М.: Мед. кн., 2010. – 287 с.
4. Методические рекомендации. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ. МР 2.3.1. 24-32-08 от 18 декабря 2008. // Вопросы детской диетологии. – 2011. – Т. 9, № 6. – С. 62–76.
5. Новицкая В.П. Модификация метода определения моноаминов в лейкоцитах на мазках периферической крови // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 1. – С. 24–33.
6. Новицкая В.П. Экологические аспекты формирования метаболизма лимфоцитов в онтогенезе жителей Крайнего Севера и Сибири: автореф. дис. д-ра биол. наук. – Красноярск, 2012. – 33 с.
7. Новицкая В.П., Прахин Е.И. Изменение показателей метаболизма лимфоцитов в процессе семимесячной витаминизации у детей // Вопросы детской диетологии. – 2011. – Т. 9, № 6 – С. 49–52.
8. Спиричев В.Б. Витамины и минеральные вещества в питании и поддержании здоровья детей. – Москва, 2014. – 29 с.
9. Шевченко И.Ю. Научное обоснование коррекции питания и пищевого статуса детей школьного возраста Красноярского края: автореф. дис. д-ра мед. наук. – Кемерово, 2009. – 33 с.
10. Musso N.R. Brenci, S. Setti M. Catecholamine content and in vitro catecholamine synthesis in peripheral human lymphocytes // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – V. 81, № 10. – P. 3553–3557.