

**Міністерство охорони здоров'я України  
Українська медична стоматологічна академія**

на правах рукопису

**Пікуль Катерина Вікторівна**

**УДК 616 – 053. 3 /5 – 08 : 615. 916 ' 175**

**Стан здоров'я дітей, що мешкають на нітратно-  
забрудненій території та обґрунтування методів їх  
реабілітації**

14.01.10 – Педіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
доктор медичних наук,  
професор Г.М. Траверсе

**Полтава – 2004**

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ</b>	<b>4</b>
<b>ВСТУП</b>	<b>5</b>
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b>	<b>10</b>
1.1. Етіологічні та патогенетичні аспекти дії сполук азоту на організм	10
1.2. Клінічна картина гострої та хронічної нітратної інтоксикації	17
1.3. Реабілітаційні заходи при хронічному нітратному навантаженні	23
1.4. Аспекти оцінки стану здоров'я дітей у районах екологічного неблагополуччя	26
<b>РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ</b>	<b>30</b>
2.1. Обґрунтування програми дослідження та принципи формування дослідних груп	30
2.2. Методи проведених досліджень	34
2.3. Експериментальні дослідження	42
2.4. Статистичні методи дослідження	46
<b>РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НА ЩУРАХ ПО МОДЕЛЮВАННЮ ХРОНІЧНОЇ НІТРАТНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ</b>	<b>49</b>
3.1. Морфологічні зміни в органах системи травлення при хронічній нітратній інтоксикації щурів та способи їх корекції	49
3.1.1. Порушення у печінці, жовчовивідних шляхах та ефективність методів корекції	49
3.1.2. Морфологічні порушення у слизовій оболонці шлунку при хронічній нітратній інтоксикації у щурів та ефективність методів корекції	55
3.1.3. Морфологічні порушення у дванадцятипалій кишці при хронічній нітратній інтоксикації у щурів та ефективність методів корекції	59
3.2. Корекція антиоксидантного захисту в досліджуваних білих щурів	62
<b>РОЗДІЛ 4. ПОРУШЕННЯ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПОСТІЙНО МЕШКАЛИ НА НІТРАТНО-ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЯХ</b>	<b>68</b>
4.1. Ретроспективний аналіз порушень органів травлення у дітей	69

4.2. Реабілітація дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, які проживали на нітратно-забруднених територіях	77
<b>РОЗДІЛ 5. ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК ТА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ЩО ПРОЖИВАЛИ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО НІТРАТНОГО НАВАНТАЖЕННЯ</b>	<b>89</b>
5.1. Загальна характеристика обстежених дітей за групами здоров'я	89
5.2. Фізичний розвиток дітей шкільного віку, що проживали в умовах постійного нітратного навантаження	93
5.3. Захворюваність у школярів, що мешкали на нітратно-забрудненій місцевості	101
5.4. Рівень нітратів та метгемоглобінемії в обстежених дітей	108
5.5. Деякі особливості гомеостазу обстежених дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості	111
5.6. Оцінка стану вегетативної нервової системи у дітей шкільного віку, що мешкають на нітратно-забрудненій території	115
<b>РОЗДІЛ 6. КАТАМНЕСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ТА ЗАХВОРЮВАНОСТІ ДІТЕЙ НА 1 РОЦІ ЖИТТЯ, ЧИЇ МАТЕРІ ПОСТІЙНО ПРОЖИВАЛИ НА НІТРАТНО-ЗАБРУДНЕНІЙ ТЕРИТОРІЇ</b>	<b>123</b>
6.1. Пренатальний анамнез та фізичний розвиток малюків 1 року життя	123
6.2. Стан здоров'я та захворюваність немовлят, що мешкали в умовах нітратного навантаження довкілля	130
<b>РОЗДІЛ 7. ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ</b>	<b>136</b>
<b>ВИСНОВКИ</b>	<b>153</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ</b>	<b>155</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	<b>156</b>
Додаток А	172
Додаток Б	173

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АлАТ	–	аланінамінотрансфераза
АсАТ	–	аспартатамінотрансфераза
АТ	–	артеріальний тиск
абс.	–	абсолютне число
ВД	–	вегетативна дисфункція
ВНС	–	вегетативна нервова система
ВР	–	вегетативна реактивність
ГАГ	–	глікозоамінонглікани
ДІ	–	довірчий інтервал
ДЖВШ	–	дискінезія жовчовивідних шляхів
“Д”	–	диспансерний облік
ІБН	–	індекс Баєвського
КІГ	–	кардіоінтервалографія
КОП	–	кліноортостатична проба
МДА	–	малоновий диальдегід
М	–	середня арифметична вибірки
m	–	помилка середньої арифметичної
Me	–	медіана
MtHb	–	метгемоглобін
NO <sup>•</sup>	–	вільні радикали оксиду азоту
n	–	кількість спостережень у вибірці
СКВ	–	середнє квадратичне відхилення
ПОЛ	–	перекисне окислення ліпідів
СОД	–	супероксиддисмутаза
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт
ПРФ	–	показник рухової функції жовчного міхура
ХНІ	–	хронічна нітратна інтоксикація

## ВСТУП

**Актуальність теми** визначається пріоритетністю, важливістю досліджень, які мають профілактичне направлення, що спрямоване на забезпечення гармонійного зростання та розвитку дітей раннього віку, їх резистентності до дії інфекцій та інших несприятливих зовнішніх чинників. Як відомо, згідно інтерпретації ВООЗ та вітчизняних вчених, здоров'я визначається як повне фізичне, психічне та соціальне благополуччя, а не тільки відсутність захворювання. В останні роки вчені відмічають, що стан здоров'я дітей є одним із найбільш чутливих біологічних показників, який відображає якість оточуючого середовища [1-6]. На тлі повсюдного забруднення довкілля в Україні хімічними та радіоактивними речовинами і несприятливого їх впливу на здоров'я населення, питання щодо ролі постійного нітратного навантаження у формуванні порушень здоров'я дітей залишаються нез'ясованими. Їх вирішення є важливим як з теоретичної, так і практичної точки зору, зокрема для оцінки ризику виникнення захворювань та їх профілактики. У цьому плані проведені цікаві різнопланові дослідження, але багато питань досі недостатньо розроблені, зокрема патогенетичні ланки та особливості перебігу захворювань шлунково-кишкового тракту, фізичного розвитку дітей за умови нітратно-забрудненого довкілля.

Наведені аргументи стали передумовою для проведення власних клініко-експериментальних досліджень з метою всебічної оцінки стану здоров'я дітей, їх фізичного розвитку з аналізом факторів, які його обумовлюють, що дозволить розробити відповідні заходи по профілактиці розвитку захворювань у дітей, які мешкають на нітратно-забруднених територіях.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Вибраний напрямок дослідження тісно пов'язаний з планом науково-дослідних робіт Української медичної стоматологічної академії. Робота виконана в межах НДР «Запальні та незапальні хвороби органів і систем людини, які формуються під впливом

екологічних, стресорних, імунних, метаболічних та інфекційних факторів. Стан гомеостазу, гемодинаміки при застосуванні традиційних та нетрадиційних засобів лікування» та є фрагментом кафедральної теми «Сучасні питання профілактики, діагностики, лікування та реабілітації аліментарнозалежних захворювань у дітей, а також вплив на перебіг цих захворювань несприятливих чинників зовнішнього середовища», (№ державної реєстрації 0198 U 000134).

**Мета роботи** – удосконалення заходів оздоровлення та реабілітації дітей, що мешкають на нітратно-забрудненій території на основі оцінки стану здоров'я, їх фізичного розвитку та клініко-експериментального дослідження факторів, що його обумовлюють.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити морфо-функціональні зміни шлунку, 12-палої кишки, печінки, жовчовивідних шляхів та стан прооксидантно-антиоксидантної системи в умовах підвищеного надходження в організм нітратів шляхом створення експериментальної моделі хронічної нітратної інтоксикації (ХНІ).
2. Оцінити фізичний розвиток та стан здоров'я дітей шкільного віку, які постійно мешкають в умовах нітратного забруднення оточуючого середовища.
3. Дослідити особливості перебігу вегетативної дисфункції у обстежених дітей з визначенням їх психоемоційного стану.
4. Ретроспективно проаналізувати перебіг захворювань органів травлення у дітей, які постійно мешкають на нітратно-забруднених територіях.
5. Розробити схему реабілітаційних заходів для дітей з патологією органів травлення, які постійно проживають на нітратно-забруднених територіях.

*Об'єкт дослідження* – діти, які мешкають на нітратно-забрудненій місцевості.

*Предмет дослідження* – порушення фізичного розвитку та захворюваність дітей у взаємозв'язку з факторами, які це обумовлюють.

*Методи дослідження* – клінічні, біохімічні, інструментальні, санітарно-гігієнічні, експериментальні, статистичні.

## **Наукова новизна отриманих результатів**

1. Вперше у клініко-експериментальних умовах показано, що одним з патогенетичних факторів, які призводять до розвитку патології ШКТ при довготривалому надходженні нітратів є хронічне нітратне навантаження. Це підтверджується морфологічними змінами у шлунку, ворсинках 12-палої кишки, паренхімі печінки та жовчних протоках дослідних тварин, що відповідає клінічним еквівалентам функціональних змін з боку ШКТ і гепатобіліарної системи, які спостерігаються у дітей, що мешкають в умовах нітратно-забрудненого довкілля.
2. Дана інтегральна оцінка фізичного розвитку та стану здоров'я дітей за умови мешкання на нітратно-забруднених територіях.
3. Доведено, що за умови нітратно-забрудненого довкілля у дітей з психоемоційними характеристиками холерик-екстраверт та меланхолік-інтроверт частіше розвиваються ВД.
4. Встановлено переважаючу патологію ШКТ у дітей, які постійно мешкають в умовах нітратно-забрудненого довкілля у порівнянні з ровесниками із екологічно чистої території.
5. Клініко-експериментально обґрунтовано доцільність включення в реабілітаційні заходи препаратів Рослинної клітковини, Фебіхолу, Кверцетину дітям, що проживають на нітратно-забруднених територіях та перебувають на "Д" обліку з хронічним гастритом (ГД) та ДЖВШ по гіпокінетичному гіпотонічному типу.

## **Практичне значення одержаних результатів**

На основі дослідження фізичного розвитку та стану здоров'я дітей розроблені критерії для визначення групи підвищеного ризику по розвитку захворювань органів ШКТ, пов'язаних з негативною дією нітратів на дитячий організм – це рівень нітратів у питній воді вище  $45\text{мг/дм}^3$  та позитивний результат при скринінговому дослідженні сечі на вміст нітратів. Розроблено схему реабілітації дітей із захворюваннями ШКТ, які мешкають на нітратно-забрудненій території. Доведено необхідність скринінгового

дослідження сечі на нітрати у дітей з дисгармонійним фізичним розвитком та захворюваннями органів травлення, які проживають на нітратно-забруднених територіях.

Результати дослідження використовуються у навчальній роботі кафедр факультетської педіатрії з неонатологією та дитячими інфекційними хворобами, пропедевтики дитячих хвороб, гістології та ембріології УМСА, закладах охорони здоров'я, СЕС Полтавської обл.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведено вивчення та узагальнення даних вітчизняної та зарубіжної літератури про вплив нітратів на стан здоров'я населення, визначені мета та завдання дослідження, самостійно виконані основні розділи дисертаційної роботи.

Особисто здобувачем проведено клінічні спостереження, здійснено аналіз результатів клінічних та експериментальних досліджень із застосуванням сучасних статистичних та графічних комп'ютерних програм. Автором особисто визначено особливості негативного впливу підвищеного надходження нітратів на фізичний розвиток дітей та стан метаболічних процесів окремих ферментних систем, слизової оболонки шлунку, 12-палої кишки, печінки.

Автором розроблено та впроваджено в практику охорони здоров'я схему реабілітації дітей, які перебувають на диспансерному обліку із захворюваннями органів травлення, що мешкають на нітратно-забрудненій місцевості.

Окрему подяку автор висловлює за консультативну допомогу при проведенні гістологічних та мікроскопічних досліджень експериментального матеріалу асистенту кафедри гістології УМСА к. м. н. Єрошенко Г.А.

**Апробація та публікації.** Основні положення та результати дисертаційної роботи були обговорені у вигляді доповідей на Всеукраїнських науково-практичних конференціях з міжнародною участю: “Особливості перебігу, діагностика, лікування та профілактика вторинних імунодефіцитів при захворюваннях у дітей різного віку” (Полтава, 2002); “Актуальні питання теоретичної та практичної медицини” (Суми,



2002р.); “Здорова дитина: ріст, розвиток та проблеми норми в сучасних умовах” (Чернівці, 2002 р.); “Імунотоксиканти, канцерогени, мутагени навколишнього середовища” (Київ, 2002 р.); “Стан системи гемостазу у новонароджених: норма і патологія” (Полтава, 2003); конференціях міської та обласної спілки педіатрів (Полтава, 2001, 2002, 2003); регіональних та обласних науково-практичних конференціях.

**За темою дисертації опубліковано 11 робіт, серед яких 6 статей, 4 – тез-доповідей у матеріалах наукових конференцій, отримано деклараційний патент на винахід.**

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Етіологічні та патогенетичні аспекти дії сполук азоту на організм

За визначенням ВООЗ, «здоров'я – це не лише відсутність захворювань, а й стан оптимальної адаптації до мінливої дії зовнішнього середовища та цілковите фізичне, психічне і соціальне благополуччя» [2, 3].

Оцінка стану здоров'я дітей проводиться шляхом вивчення пре- і постнатального анамнезу, фізичного розвитку, захворюваності та поширеності хвороб [4-7].

На сьогодні існує ряд чинників, які істотно впливають на стан здоров'я населення України – це погіршення матеріального становища, відсутність навичок здорового способу життя, негативний вплив довкілля [8-13]. Особливу стурбованість викликає здоров'я дітей, як майбутнього нашої нації. Забруднення навколишнього середовища, питної води, ґрунтів, продуктів харчування шкідливими домішками призвели до поширення алергічних хвороб, захворювань шлунково-кишкового тракту, затримки фізичного розвитку і ендокринопатій, ембріо- та фетопатій, вроджених вад. Одними з пріоритетних забруднювачів є сполуки азоту [14-17].

Постійний взаємообмін між азотом атмосфери і земної поверхні протікає різними шляхами: через воду, ґрунт, мікроорганізми, рослини, тварин і людину [18-22]. До числа основних чинників, що впливають на кругообіг відносяться – кліматичні умови, види рослин і чисельність тварин, промислове та сільськогосподарське виробництво. Частина атмосферного азоту в промисловому процесі азотфіксації зв'язується, утворюючи аміак. Біологічна азотфіксація відбувається тільки деякими мікроорганізмами з каталізатором нітрозогеназою. Аміак у подальшому процесі перетворюється в нітрати ( $\text{NO}_3$ ) і нітрити ( $\text{NO}_2$ ). Рослини здатні засвоювати тільки частину нітратів, що знаходиться в ґрунті, а інша частина вимивається в підземні води.

Нітрати, що залишилися, підлягають денітрифікації з утворенням окислу азоту, який виділяється в атмосферу [23-28].

У процесі еволюції людини оксид азоту відігравав важливу позитивну роль, як універсального модулятора різних функцій організму, включаючи регуляцію дихання, підтримки серцево-судинного гомеостазу, імунного статусу, активності макрофагів, експресії генів, процесів морфогенезу, синаптичності нервової системи, пам'яті, вивільнення нейротрансмітерів [29-31]. Проте з розвитком науково-технічного прогресу виникла проблема накопичення та циркуляції нітратів у довкіллі, як результат розриву між кількістю поступаючого азоту від діяльності людини та денітрифікацією у природі [32, 33].

Російські вчені запропонували класифікацію джерел оксиду азоту, яка базується на типі донорів-субстратів  $\text{NO}^-$  та їх представництві в організмі, як тих що є необхідними для функціонування, а також тих, які в результаті тих чи інших чинників потрапляють до організму та спричиняють нітратну інтоксикацію [34].

1. Ендогенні джерела (субстрати для них – сполуки, що постійно присутні в організмі):  $\text{NO}$ -синтазне; гідроксиламінове.
2. Екзогенно-індуковані джерела (субстрати для них попадають в організм нерегулярно із зовнішнього середовища): інгаляційні сполуки; органічні нітрати; неорганічні нітрати ; інші донори – нітропруссид, 5- $\text{NOC}$ .
3. Змішані джерела (субстрати для них як утворюються в організмі, так і попадають в нього з навколишнього середовища): нітрат-нітритне і ксантин-оксидазне; нітрит-гемоглобінове; нітрит-міоглобінове.

На сьогодні головним джерелом біосинтезу  $\text{NO}^-$  в організмі вважається ферментативний синтез із L-аргініну за допомогою  $\text{NO}$ -синтази, який приймає участь в системі регуляції клітинного і тканинного метаболізму. Ферментативна генерація оксиду азоту ксантиноксидазою є альтернативною  $\text{NO}$ -синтазній, особливо за умови гіпоксії. Крім нітрат-нітритних джерел оксиду азоту існує гідроксиламін, який є продуктом діяльності ссавців, дегенерує в  $\text{NO}^-$  у позаклітинному просторі на відміну

від органічних нітратів (нітропруссиду), володіє вазодилататорними властивостями та може запускати в дію нітрит-гемоглобінове та нітрит-міоглобінове джерела. Група неорганічних нітратів вважається токсичною для організму людини.

При попаданні нітратів до організму, останні метаболізуються у кишківнику під впливом мікроорганізмів до нітритів. Високою нітратовідновлюючою властивістю володіють – *Lactobacillus*, *Streptococcus*. У свою чергу нітрити взаємодіють з гемоглобіном, окислюють двохвалентне залізо гему до трьохвалентного і виступають субстратом для утворення  $\text{NO}^-$ , яке відбувається в декілька каскадів: при взаємодії з дезоксигемоглобіном, утворюючи нітрозил-4-метгемоглобін та при взаємодії з міоглобіном при участі цитохромоксидази і цитохрому  $\text{P}_{450}$ , утворюючи метміоглобін [35-39].

По-друге: оскільки оксигемоглобін здійснює функцію перенесення кисню кров'ю, а метгемоглобін ні, то основним проявом токсичної дії нітрат (нітрит)-іонів є метгемоглобінемія – зниження об'ємів перенесення кров'ю кисню, що спричиняє кисневу недостатність – гемічну гіпоксію [40-42]. За звичай в організмі щоденно перетворюється в метгемоглобін лише 0,5% від загального рівня гемоглобіну. При довгостроковому попаданні до організму нітратів, значно активується метгемоглобінредуктаза, яка каталізує відновлення метгемоглобіну до рівня кількох процентів та пригнічує дихальний ланцюг мітохондрій, порушує процеси окисного фосфорилування в тканинах, що проявляється тканиною гіпоксією та зниженням енергообміну і синтезу аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ). Вже через 2 години після попадання нітратів у дозі ЛД-50 до організму знижується концентрація АТФ, а в той-же час відмічається значне підвищення АМФ і неорганічного фосфату. Важливе значення в розвитку біоенергетичних порушень відіграє зниження термінального ферменту дихального ланцюга – цитохромоксидази [43].

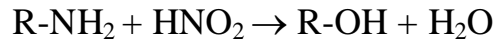
Третій механізм ушкодження – це дія циклів супероксидного аніон-радикалу та  $\text{NO}^-$  [44]. За нормальних фізіологічних умов  $\text{NO}^-$  синтезується в такій кількості і тільки тоді, коли він необхідний, а його синтез виглядає:

### L-аргінін $\rightarrow$ NO $^-$ $\rightarrow$ NO $_2^-$ / NO $_3^-$

При гіпоксії NO-синтаза лімітує поступання NO $_2^-$  для нітритредуктазних систем, які зв'язані з гемоглобіном, метгемоглобіном, цитохромоксидазою і цитохромом P $_{450}$ , необхідних для реоксигенації. Основою універсального механізму дії нітратів в організмі людини є реакція перетворення іонів NO $_3$ , NO $_2$  в NO $^-$ . Оксид азоту в присутності кисню окислюється в NO $_2$ , який також є вільнорадикальною сполукою. Цикл супероксидного аніон-радикалу (його активні форми – супероксид O $_2^-$ , пероксид H $_2$ O $_2$ ,  $^{\cdot}$ ОН-радикал та ферменти активації – супероксиддисмутаза, каталаза) регулює концентрацію NO $^-$ . Одна з найшкідливіших реакцій для клітин – взаємодія H $_2$ O $_2$  з O $_2$  і утворення високореакційних гідроксильних радикалів. Вільні радикали належать до надзвичайно активних сполук, які здатні породжувати вільнорадикальні процеси [45-48]. Завдяки цьому стадію відновлення іонів NO $_2$  в оксид азоту можна розглядати як регуляторну ланку в метаболізмі високореакційних сполук і що саме вона визначає численні регуляторні, фармакологічні та токсичні властивості нітратів на всіх структурно-функціональних рівнях: цілого організму, окремих органів, клітин, субклітинних структур, а також окремих молекул [49-51].

Оксид азоту виступає сильним активатором процесів апоптозу [35]. На клітинному рівні підтримання біологічної цілісності організму відбувається за рахунок рівноваги між фізіологічними процесами проліферацією, диференціюванням і фізіологічним відмиранням (апоптозом). Апоптоз в клітинах організму відбувається повсякчасно і постійно. При хронічній нітратній інтоксикації відбуваються порушення процесів клітинного фізіологічного відмирання у клітинах тімуса, серця, печінки, нирок, що призводить до виникнення патологічних процесів, яким допомагають дистрофічні та проліферативні зміни. Одночасно відбувається в результаті інтоксикації підвищення активності Ca $^{2+}$ , Mg $^{2+}$ -залежних ендонуклеаз, що підкреслює посилення ефекторних процесів апоптозу [52-55].

Четвертий патологічний механізм пов'язаний з мутагенними властивостями кисневмістних неорганічних сполук, особливо азотистої кислоти, яка є модифікатором ДНК [56]. Вона викликає окисне дезамінування по наступній схемі:



У результаті чого аденін перетворюється в гіпоксантин, цитозин – в урацил, гуанін в гіпоксантин. На тимін ця кислота не діє. При реплікації ДНК, відпрацьованого  $HNO_2$ , відбувається перетворення цитозину в урацил, що призводить до заміни гуанін-цитозин на аденін-тимін. Це є явище транзиції. Оскільки, цитозин дезамінує швидше, ніж аденін, вірогідність заміни гуанін-цитозин на аденін-тимін вища, чим навпаки. Так проявляється мутагенна дія нітратів.

Не потрібно забувати про місцеву токсично-подразнювальну дію на слизову оболонку, що приводить до ерозивних гастритів та кишкової метаплазії. Після попадання per os нітрати легко всмоктуються у ротовій порожнині та верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, попадають у кров'яне русло і потім по системі ворітної вени транспортуються у печінку [56-58].

Нітрити відіграють певну роль у обміні натрію, калію і води, збільшують внутріпорожнинний тиск у 12-палій кишці, що призводить до формування дуодено-гастрального рефлюксу. Поступово секреція шлунку не може нейтралізувати жовч, що попадає з кишківника, поверхневий епітелій шлунку гине, замінюючись частково на слизову оболонку кишківника, що призводить до метаплазії.

Добова доза нітратів та нітритів (ДДС), вираховується по формулі запропонованій Красовським та Васюковичем (1, 2):

$$ДДС = \frac{C_1(\text{їжі}) + K_3 C_2(\text{їжі})}{K_2} + 3 C_1(\text{води}) + K_1 \times C_2(\text{води}) \quad (1),$$

де  $C_1$  – вміст нітратів (у мг – для продуктів, мг/л – для води);  $K_3$  – коефіцієнт біологічної активності для нітратів, які поступають з їжею = 40;  $C_2$  – вміст нітритів (у

мг – для продуктів, мг/л – для води);  $K_2$  – коефіцієнт біологічної активності для нітратів, які постувають з різних біологічних середовищ = 0,8; 3 – коефіцієнт видової чутливості;  $K_1$  – коефіцієнт біологічної активності (токсичності) для води з урахуванням часу дії на організм = 10.

$$\text{ДДС (для води, мг/л)} = C_1 + 10 C_2 \quad (2)$$

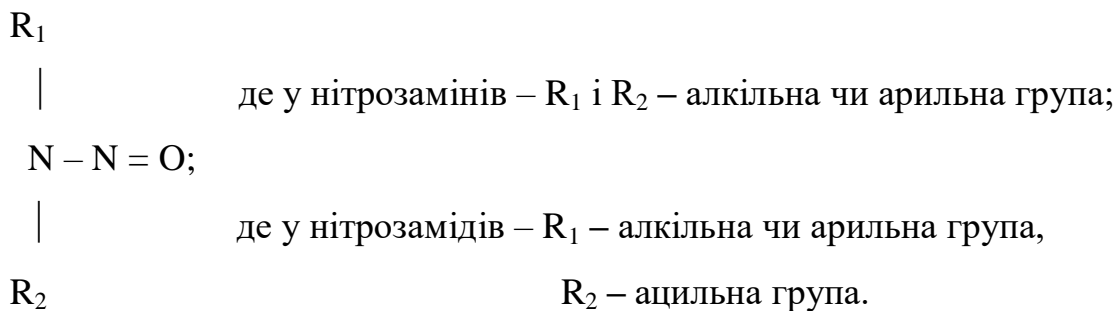
ДДС = 45мг при нормативі по азоту, або 4мг/кг; по даним ВООЗ – 5мг/кг. ДДС = 200мг/доба по нітрату для людини масою – 50кг. Згідно даних ВООЗ ДДС = 1532мг/тиждень нітратів і 56мг/тиждень нітритів та відповідно 220мг/доба нітратів і 8 мг/доба нітритів. Смертельна доза по нітрат – іону для людини 60-70кг складає 5,5-21г.

Розподілення нітратів у організмі виглядає наступним чином [14, 59]:



**Рис. 1.1. Надходження та розподілення нітратів і нітритів в організмі**

У центрі уваги є також група нітрозосполук, що поділяється на нітрузоаміни та нітрузоаміди, які різняться за своєю хімічною стійкістю, механізмом канцерогенності і мутагенності [60-64]. Нітрозосполуки мають наступну структуру:



Фізичні властивості значно варіують від радикалів, що замінюються. Нітросполуки синтезуються з нітратів, нітритів, нітрогазів, амінів та амідів. Процес нітрузування в організмі відбувається у кислому середовищі під впливом нітратвідновлюючої флори. Нітрозаміни викликають канцерогенну дію в печінці, стравоході, легенях і нирках, нітрозаміди – у центральній та периферичній нервовій системі, шлунку та 12-палій кишці [65, 66].

Доведено також, що при певних патологічних станах (запалення сечового міхура, функціональних порушеннях шлунково-кишкового тракту та інше) можливе ендогенне утворення нітрозосполук в організмі. При попаданні в шлунок нітрати взаємодіють з соляною кислотою, утворюючи азотисту кислоту, яка є в рівновазі з тими нітратами, що ще не вступили в реакцію і у свою чергу реагує з тіолом, утворюючи нітрозотіоли. Нітрозотіоли стимулюють гуанінциклазу, яка викликає релаксацію гладком'язової тканини.

Отже, механізм токсичної дії нітратів, нітритів і нітрозосполук має широкий спектр впливу та діє на всіх його біорівнях, що потребує не перевищувати надходження їх до організму.

Враховуючи таку різноманітну дію нітратів на організм, дослідження присвячені оцінці стану дітей є актуальними [28, 67, 68]. Вітчизняними вченими проведені фундаментальні дослідження щодо змін гемостазу дитячого організму в умовах хронічної нітратної інтоксикації. Зокрема, у роботах Горішної О.В. [14] обґрунтовано концепцію щодо негативної ролі тривалої дії нітратів у генезі порушення здоров'я дітей; розкриті окремі патогенетичні механізми розвитку нітратно-спровокованих преморбідних станів; встановлено закономірності порушень метаболічних процесів і



уражень окремих органів, систем при надходженні в організм підвищеної кількості нітратів.

Виявлено, що у дітей збільшується в крові концентрація вільних радикалів і базальної активності ангіотензин-перетворюючого ферменту; мають місце зменшення цитопротективного потенціалу слизової оболонки шлунку і 12-палої кишки та з'являються клінічні ознаки цитолітичного і холестатичного синдромів [23]. Безумовно ці зміни призводять до порушення стану здоров'я, фізичного розвитку та розвитку захворювань ШКТ у дітей, які мешкають на нітратно-забруднених територіях. Але досліджень присвячених цьому в доступній нам літературі ми не знайшли. На тлі числених експериментальних досліджень по вивченню ХНІ на тваринах, морфологічні зміни шлунку 12-палої кишки, печінки та жовчних ходів досліджені не достатньо. Тому, ці дослідження є доцільними для поглибленого розуміння патогенетичних аспектів розвитку захворювань ШКТ у дітей з метою розробки профілактичних заходів.

## **1.2. Клінічна картина гострої та хронічної нітратної інтоксикації**

Згідно “Уніфікованої системи гігієнічного контролю за вмістом нітратів у харчових продуктах і воді,” що впроваджена в Україні з 1989 року, межею допустимої концентрації (ДК) нітратів у питній воді є 45мг/л по кислому залишку та 10мг/л по азоту, тоді ж як вмісту нітритів зовсім не повинно бути. Максимальна порогова (МДК) не діюча на організм людини це – доза нітратів 5мг/кг. За звичайних умов у організмі існує 0,5-0,75% метгемоглобіну. Вже при концентрації 100мг/л нітратів у питній воді в дітей раннього віку можливе гостре отруєння [18].

При вивченні вмісту метгемоглобіну у дорослого населення сільської місцевості, де вживають колодязну воду з підвищеною концентрацією нітратів, відмічається вищий рівень, чим у міського, яке користується централізованим водопостачанням. Існують дані про те, що концентрація метгемоглобіну крові вагітних, що живуть у селі також

вища. Нітрати з організму жінки-годувальниці виводяться в концентрації до 6мг/л. Питанню зв'язку питної води і метгемоглобінемії у науковій літературі присвячена велика увага [69-72]. Доведено, що переміщення нітратів відбувається при вертикальній міграції води до 10м та при горизонтальній – на глибині 5м. При вмісті нітратів у воді 51-100мг/л рівень метгемоглобіну підвищується до 3,5% .

Викликають стурбованість дані літератури про значну шкідливість нітратів для дітей раннього віку [73, 74]. Молодий організм несе більш високі нітритні навантаження, ніж дорослий. Особливою групою ризику є діти молодші 6 місяців. Причини цього явища такі: недостатньо розвинена детоксикуюча метгемоглобінредуктазна система; фетальний гемоглобін значно легше окислюється нітратами, ніж гемоглобін дорослих; у шлунку немовлят дуже мало кислоти і там розмножуються непатогенні мікроорганізми, що відновлюються до нітритів; малюки у 10 разів більше вживають рідини у перерахунку на масу тіла, ніж дорослі.

Гостре отруєння нітратами вперше було виявлено у великої рогатої худоби ще в 1895 році Мауо. Першою публікацією про гостре отруєння у дітей була робота Comly в 1945 році [18].

Розрізняють наступні форми метгемоглобінемії [18, 40]: безсимптомну – вміст метгемоглобіну в крові до 5%; легку – вміст метгемоглобіну 5-10%, розвивається ціаноз, тахікардія; середню – рівень метгемоглобіну до 20%; тяжку – рівень метгемоглобіну понад 20-35%, приєднуються головний біль, блювота, ціаноз, тахікардія. Летальні випадки виникають при рівні метгемоглобіну – 75%.

Клінічні ознаки гострого отруєння нітратами з'являються через 1-1,5 години після надходження їх з водою до організму. У разі попадання з їжею латентний період триваліший – 4-6 годин. Виникають такі симптоми: ціаноз носогубного трикутника, слизових оболонок, нігтів, обличчя. У результаті подразнення шлунку з'являється нудота, біль, слиновиділення, блювота, збільшення розмірів печінки, склери стають жовтушного кольору. Відбувається судинорозширювальна дія – зниження артеріального тиску, пульс нерівномірний, синусова аритмія [18]. Можливі порушення

з боку ЦНС: слабкість, сонливість, занепокоєння, порушення координації рухів, судоми, коматозний стан. На протязі всього періоду гострої метгемоглобінемії виникає невідповідність альвеолярної вентиляції рівню газообміну та розвивається гіпоксемія, респіраторний ацидоз і гіперкапнія [75].

Тяжке або смертельне отруєння може наступити при вживанні води з рівнем нітратів 1200-2000мг/л або 8-15г у разовій кількості.

Діагностичними показниками гострого отруєння вважається вміст нітратів у біологічних субстратах [76]: у блювотних масах та перших промивних водах – 10мг% нітрат-іону та 5мг% нітрит-іону; у крові – нітрат-іонів 10мг% ; у сечі – нітрат-іонів 10мг%; метгемоглобін – понад 5% від загального гемоглобіну.

Поряд з цим у крові виникає зниження гемоглобіну, гематокриту, трансферину, осмотичної резистентності еритроцитів, утворення акантоцитів [75].

Якщо з питною водою до організму людини довгий час поступають нітрати в субтоксичних дозах, то на початкових етапах пристосовні механізми компенсують їх вплив, але з часом можливості біологічних систем організму знижуються і розвивається хронічна інтоксикація [59, 77].

Хронічна дія нітратів є однією з причин невиношування плоду та викликає ембріотоксичну дію. Ф.М. Субботін, Н.В. Волкова вивчали хронічну дію нітратів на плід в експерименті. Вони спостерігали аномалії розвитку широкого спектру, які зачіпали навіть життєво важливі органи.

Відомо, нітрати і нітриси негативно впливають на організм як вагітної, так і плоду людини, погіршуючи показники його фізичного розвитку. Виявлено, що дія нітратів веде до збільшення росту плоду і ваги тіла у постнатальному періоді. У новонароджених групи “ризик” вміст у крові нітратів і метгемоглобіну більший, а оксигемоглобіну менший, що вказує на розвиток гемічної гіпоксії. У крові цих дітей підвищується концентрація білірубину і спостерігається стійка “жовтяниця новонароджених,” вони частіше втрачають масу відразу після народження і важче її відновлюють. У період, коли дитина знаходиться на грудному вигодовуванні стан

гемічної гіпоксії може підтримуватись за рахунок надходження в організм нітратів з молоком матері. Вміст цих сполук у грудному молоці корелює з нітратним навантаженням на організм матері. Цю величину навіть пропонують використовувати як діагностичний критерій забрудненості довкілля.

У зонах споживання криничної води з високим вмістом нітратів у дошкільнят виявляються відставання фізичного розвитку, тенденція збільшення росту при зменшенні маси тіла і окружності грудної клітки, м'язової сили рук та життєвої ємності легень. Спостерігається дисгармонійний фізичний розвиток. Ряд авторів акцентують свою увагу на значному впливі зовнішніх чинників на ріст та розвиток дитини [78, 79], відводячи 20-25% факторам навколишнього середовища, що обумовлюють здоров'я дітей.

У школярів, які довгий час вживали воду з підвищеним вмістом нітратів, розвивається субклінічна (безсимптомна) метгемоглобінемія [56], що веде до різних функціональних зрушень з боку системи крові – подовження часу зсідання крові, інгібування агрегації тромбоцитів, підвищення рівня глобулінів і зниження альбумінів, хронічних анемій, що не піддаються корекції без ліквідації причини. З боку центральної нервової системи виникає підвищена збудливість, порушується функція серцево-судинної системи і проявляється у вигляді дистрофій.

А.М. Гарбуз виявив у експерименті пряму залежність між рівнем метгемоглобіну крові та ступенем змін у серцево-судинній і центральній нервовій (ЦНС) системах. Так, при вмісті метгемоглобіну 5% число серцевих скорочень збільшувалось на 13%; 10% - на 20%; 15 – на 28% у порівнянні з вихідним рівнем. Автор встановив, що при метгемоглобіні 10-15% відбувається укорочення інтервалу QT на 8 і 15% відповідно. На електрокардіограмі спостерігалось зниження амплітуди зубця Т, а в деяких випадках він був негативним при рівні метгемоглобіну 15%. При концентрації метгемоглобіну 5-15% здатність ЦНС до сумачії підпорогових імпульсів збільшилась, знизилась амплітуда і почастишали ритми біопотенціалів, що зв'язано з процесами збудження [59].

Відомо, що розвитку будь-якої вісцеральної патології передуює фаза вегетативних розладів на фоні ваготонії чи гіперсимпатикотонії [80]. Встановлено, що вплив симпатичної нервової системи на частоту серцевих скорочень опосередкований в організмі через оксид азоту, який є головним ендogenous вазоділятором. Л.В.Квашніною та співавторами виявлено залежність оксиду азоту від стану вегетативної нервової системи, а саме високий рівень NO і L-аргініну у дітей з гіпокінетичним типом кровообігу і дисрегуляторним вагусним типом [81].

Автори, що вивчали вплив нітратів на шлунково-кишковий тракт [82-86], констатували шкідливість останніх при хронічному навантаженні. При попаданні в шлунок, нітрати розкладаються на азотну кислоту та монооксид азоту. Оксид азоту викликає подразнення, набряк слизової оболонки шлунку. Частина нітратів, що не всмокталася в кров у шлунку з харчовим комком рухається в кишківник, де під дією мікрофлори відновлюється до нітритів. В ентероцитах нітроти відновлюються ферментами, які локалізовані на дихальному ланцюгу мітохондрій. Нітроти збільшують внутріпорожнинний тиск у 12-палій кишці. У кишківнику виникає перепона для руху харчового комка, рефлекторно виникає посилена перистальтика, потім спочатку епізодично, а тоді постійно відбувається попадання нейтрального вмісту 12-палої кишки. Поступово розвивається дуоденогастральний рефлюкс.

Отже, як ми бачимо нітрати надають шкоди шлунково-кишковому тракту, як опосередковано, так і через безпосередній прямий контакт. Науковці, які займались вивченням змін системи захисту слизової оболонки шлунку та 12-палої кишки у дітей з нітратно-забруднених районів [87], довели наявність компенсаторної гіперфункції фукозоглікопротеїдів і виснаження системи протеогліканів. Гальмування синтезу глікозамінонугліканів (ГАГ) є особливо несприятливим для тканин шлунково-кишкового тракту тому, що вони виконують важливі функції цитопротекції – біохімічну, трофічну, захисну та репаративну [88-91]. ГАГ заповнюють міжклітинні проміжки і протидіють розповсюдженні інфекції та токсинів і приймають участь у епітелізації ерозивно-виразкових пошкодженнях слизової оболонки. Фукоза є

основним маркером протекторів слизової оболонки шлунку і в кислому середовищі утворює щільну плівку, яка перешкоджає контакту факторів агресії з покривним епітелієм та зв'язує пепсин [90]. У випадку хронічного нітратного навантаження спостерігається компенсаторна гіперпродукція фукози.

Токсична дія нітратів при гострому отруєнні призводить до патології печінки, порушуючи ферментативну та дезінтоксикаційну функції [58]. Чим молодшого віку дитина, тим більш функціонально незрілими є механізми жовчовиділення і жовчоутворення, у результаті цього до дискінезії можуть призвести часті інфекції чи токсини, зокрема нітрати [56]. Виведення нітратів з організму частково із жовчю призводить до ділятації та гіпотонії жовчовивідних шляхів.

Основний шлях виведення нітратів і нітритів – через нирки (60-70%), тому при хронічній нітратній інтоксикації порушуються ниркові функції: осморегуляційна, іонорегуляційна, кислотовиділення, екскреторна (фільтрація, реабсорбція, секреція). У літературних джерелах [56, 75] зафіксовані зміни діурезу, екскреції аміаку і титрованих кислот, збільшення екскреції натрію, осмотично активних речовин і протеїнурия. У нирках відмічали пригнічення аеробного метаболізму і активацію процесів перекисного окислення ліпідів. Встановлено, зменшення рівня метгемоглобіну в крові обумовлено екскрецією нітриту з сечею на протязі 2-3 годин після поступання в організм.

При впливі на організм ксенобіотиків спостерігається виражена реакція зі сторони ендокринної системи, в першу чергу щитовидної залози [59]. Нітрати уповільнюють поступання йоду з крові у щитовидну залозу. Морфологічні зміни цього процесу – збільшення розмірів і пізня проліферація клітин епітелію фолікулів. Відомо, що нітрати підсилюють патологічну дію на організм надлишку фтору в питній воді.

Цікавими є дослідження В.Т. Мітченкова [42], який експериментально довів про зниження імунної реакції організму та пригнічення процесів фагоцитозу при хронічній нітратній інтоксикації, що призводить до зростання інфекційної захворюваності.

Таким чином, хронічне нітратне навантаження викликає функціональні порушення у багатьох системах організму людини.

### **1.3. Реабілітаційні заходи при хронічному нітратному навантаженні**

Починаючи з перших днів свого життя, немовля може отримувати нітрати з жіночим молоком за умови проживання годуючої жінки в нітратно-забруднених територіях. Якщо матері вживають овочі з високим рівнем нітратів (капуста, морква, огірки, кабачки, кріп, шпінат), то нітрати неминуче попадають у грудне молоко: молочна залоза не є бар'єром для нітратів. Кількість нітратів у молоці залежить від кількості і якості овочів в раціоні матері та тривалості годування. Максимальний вміст нітратів в молоці годувальниці буває в перший місяць після пологів, потім він поступово знижується [92].

У більш старшому віці, крім водного шляху, нітрати можуть надходити в організм дитини з продуктами харчування [93]. До них відносяться продукти рослинництва, які отримані з порушенням нормативів застосування мінеральних добрив; продукти тваринництва при неправильному застосуванні кормів, кормових добавок, а також консервантів (мінеральні і непротеїнові азотисті добавки, стимулятори росту, антибіотики, гормональні препарати); продукти, які містять харчові барвники, консерванти, продукти або окремі харчові речовини (білки, амінокислоти), які отримані шляхом хімічного чи мікробіологічного синтезу.

Найбільш високі рівні нітратів виявлені в овочах і при цьому встановлена залежність вмісту нітратів від виду, сорту та умов вирощування. З водою та овочами до організму людини надходить від 75 до 90% від загальної кількості нітратів.

Діти, а особливо раннього віку, більш чутливі до дії нітратів, ніж дорослі [56, 94, 95]. Це пов'язано з цілим рядом фізіологічних особливостей дитячого організму:

- по-перше, у дітей раннього віку недостатньо розвинена ферментативна система, яка неспроможна відновлювати метгемоглобін у гемоглобін [96, 97];

- по-друге, фетальний гемоглобін, що складає значну частину загального гемоглобіну у грудних дітей може легше перетворюватися в метгемоглобін під дією нітратів [98-100];
- по-третє, грудні діти майже в 10 разів більше споживають рідини в перерахунку на масу тіла, ніж дорослі, відповідно, є можливість більшого надходження нітратів до організму;
- по-четверте, у дітей 1-го року чутливість до нітратів значно зростає завдяки зниженій кислотності шлунку [59].

Підтвердженням цього є наступне. Доросла людина відносно легко переносить дозу в 150-200мг нітратів на день, 500мг – межа допустимої дози, 600 – токсична доза. Для грудної дитини токсичною дозою є 10мг нітратів на день.

Враховуючи вище наведене, є нагальна потреба в розробці та пошуку різноманітних заходів зниження вмісту нітратів у рослинних продуктах. Необхідно відмітити, що зниження надходження нітратів в організм не може бути здійснено тільки за рахунок зниження частки рослинних продуктів в раціоні людини. Прийнятним і єдиним шляхом зменшення нітратного навантаження є зниження рівня нітратів у воді та рослинних продуктах.

Для запобігання хронічного нітратного навантаження рекомендовано не вживати води з підвищеним вмістом нітратів, а особливо групам ризику населення, що характеризуються підвищеною чутливістю до токсичної дії: вагітним, дітям перших 6 місяців життя, людям похилого віку. Порогом відчуття присмаку нітратів у воді є 8мг/л, коли вона стає в'язкою, кислувато-солonoю. Вода з вмістом нітратів 1500-2000мг/л має виражений гіркий присмак. Для пиття, приготування їжі, розведення дитячих сумішей бажано використовувати озоновану воду або з артезіанських свердловин. Як свідчить практика, ситуації, коли вміст нітратів у рослинних продуктах перевищує допустимі рівні, складаються нерідко [101, 102]. Дослідження доводять, що нітрати розподіляються у рослинах нерівномірно. У вегетативних частинах рослин їх менше на 60-80%, ніж у генеративних. При цьому найбільша кількість знаходиться у



тканинах багатих на судинопровідні системи і розміщених ближче до кореня. Необхідно зазначити, що рівень їх залежить від етапу онтогенезу – у молодих рослин він у середньому на 50-70% вищий, ніж у зрілих [103].

Таким чином, використовуючи в їжу ті частини рослин, які містять найменшу кількість нітратів, можна зменшити надходження їх практично у 2 рази. Істотне зменшення нітратів спостерігається при вимоченні очищених продуктів на 25-30%. При варінні овочів на парі інтенсивність концентрації нітратів зменшується на 10-15%. Застосування соління та квашіння овочів знижує їх вміст у готовому продукті на 60-70%, проте не рекомендується вживати продукти на протязі першого тижня, оскільки у цей час утворюються шкідливі для здоров'я нітроти. При зберіганні овочів у спеціалізованих овочесховищах, де підтримується постійна температура і вологість, через 8 місяців концентрація нітратів зменшується на 50% [104-106].

Але необхідно зазначити, що наявні на сьогоднішній день діти, які спрямовані на зниження нітратів у харчовому раціоні, не можуть захистити дитячий організм від надлишкового надходження нітратів, тому виникає нагальна необхідність розробки профілактичних та реабілітаційних заходів при певних захворюваннях, зокрема ШКТ для дітей, які мешкають на нітратно-забруднених територіях.

Дітям, які довгий час вживали воду з підвищеним вмістом нітратів, ряд авторів рекомендують проводити курс сорбційної терапії; для попередження віддалених наслідків (тератогенний ефект) необхідно розширити раціон за рахунок продуктів моря, сої, бобів, зеленого чаю, часнику, сучасних харчових домішок, які містять поліненасичені жирні кислоти, особливо ліноленову. Для профілактики захворювань ШКТ, сечовидільної системи, рекомендують вживати ряд вітамінів – А, Е, С, Д, також цистеїнів на рівні потреб організму [107, 108].

У літературі рекомендований спосіб корекції Кверцетином антиоксидантного захисту організму дітей, які постійно вживають воду з підвищеним вмістом нітратів і тривалий час проживають на нітратно-забрудненій місцевості [83], що включає призначення препарату дітям по 1г 2 рази на добу протягом одного місяця.

При формуванні хронічної патології у дітей, що мешкають на нітратно-забрудненій території лікування проводиться в залежності від певної нозології [109, 110].

Згідно даних літератури, науковцями приділялась велика увага проблемі нітратного забруднення довкілля, питної води і продуктів харчування та його впливу на стан здоров'я людини. Але не достатньо широко розглядалось питання інтегральної оцінки фізичного розвитку та захворюваності дітей різних вікових категорій, зокрема школярів, що мешкають на нітратно-забрудненій території. Представляє зацікавленість вивчення частоти стрічання патологічних змін в організмі у залежності від статі та рівня нітратів у питній воді. На думку автора не достатньо приділялась увага реабілітації дітей, що довгий час мешкають на нітратно-забрудненій місцевості та знаходяться на диспансерному обліку з хронічними хворобами органів травлення.

#### **1.4. Аспекти оцінки стану здоров'я дітей у районах екологічного неблагополуччя**

Здоров'я – звичайний стан організму, що характеризує його узгодженість з навколишнім середовищем і відсутність будь-яких хвороботворних змін. Такий підхід до характеристики здоров'я особливо важливий у відношенні до дітей, так як “узгодженість з довкіллям” означає своєчасність росту і розвитку організму, можливість оволодіння навиками і вміннями, що відповідають віку [1].

Ріст і розвиток дитячого організму обумовлений дією спадкових і екзогенних факторів. Аналіз літератури свідчить, що в сучасній медицині дедалі більшого значення набуває термін “екотоксикологія,” оскільки нестійкий гомеостаз організму дитини, що перебуває в стані росту, обумовлює підвищену чутливість до дій різноманітних факторів. На сьогодні все більше приділяється увага вивченню екозалежних впливів на стан здоров'я дітей [111].

Педіатри, які займались проблемами екопатології, враховували вікові особливості реакцій дитячого організму на екопатогени, враховуючи правило: чим молодшого віку дитина, тим більш чутливий організм до патогенних факторів навколишнього середовища. Частина факторів діє на організм у перинатальному періоді та на ранніх етапах онтогенезу, інші на протязі всього життя [112].

Здоров'я дітей залежить від рівня фізичного і розумового розвитку організму в різні вікові періоди, стану адаптаційно-приспосувальних реакцій в процесі росту, захворюваності, рівня неспецифічної резистентності, імунного захисту. У сьогоденнішньому, значно розширеному понятті, здоров'я розцінюють, як показник адекватності взаємовідносин організму і зовнішнього середовища. При динамічному спостереженні дані офіційної статистики дозволяють судити про ступінь впливу несприятливих чинників довкілля на організм дітей [108].

У клінічній педіатрії під терміном “фізичний розвиток” розуміють динамічний процес росту і біологічного дозрівання дитини в різні періоди дитинства. Темпи фізичного розвитку на кожному етапі онтогенезу залежать від індивідуальних особливостей, соціальних факторів, регіону проживання. Фізичний розвиток є досить чутливим показником, який легко змінюється під впливом різноманітних факторів, особливо навколишнього середовища. Вивчення стану здоров'я дитячого населення проводять з урахуванням таких критеріїв, як відсутність будь-якого захворювання на час обстеження, гармонійного фізичного розвитку, рівня функціональних можливостей, згідно нормативу [7].

Гармонійним вважають фізичний розвиток, при якому показники зросту, маси тіла, периметрів та антропометричних індексів не відрізняються від середніх і при цьому маса тіла та периметр грудної клітки відповідає зросту.

Дисгармонійним вважають фізичний розвиток, при якому величина маси тіла чи периметра грудної клітки не відповідає зросту [113].

Гармонійний фізичний розвиток є найбільш об'єктивним і позитивним показником здоров'я. Якщо системно-функціональні зв'язки поєднання організму

дитини з навколишнім середовищем є гармонійними, то організм розвивається і функціонує ефективно, тобто дитина є здоровою. Якщо ж з'являються дисгармонійні ознаки, то це є вияв преморбідного стану або ж порушення саморегуляції організму, що неминуче призведе до патології [114, 115].

Оцінка стану здоров'я дитячого населення проводиться шляхом вивчення пренатального і постнатального анамнезу, показників фізичного розвитку, захворюваності та поширеності хвороб, інвалідності [5, 116]. До вирішення цього питання необхідно підходити комплексно з поглибленим вивченням психологічних особливостей кожної дитини. Важливим є виявлення регіонарних особливостей стану здоров'я та закономірностей формування патології у різних статевих-вікових групах [117, 118].

Науковці звертають увагу на пріоритетному впливові зовнішніх факторів на ріст і розвиток дітей у ранньому та пубертатному віці. Тому, в основі вивчення здорових та хворих дітей чинне місце повинно займати виявлення відхилення від нормативу у ці вікові періоди. Індивідуальна оцінка рівня фізичного розвитку базується на антропометричних даних, що збирають при обстеженні певної дитячої популяції, які дозволяють оцінити фізичний розвиток дітей – це зріст, маса тіла та обвід грудної клітки [119].

Для оцінки нервово-психічного розвитку використовують тестові методики, які дають кількісну оцінку якісним параметрам. Широку популярність набули опитувальники Айзенка та Вейна, які виявляють зміни у роботі вегетативної системи на тлі змін психіки дітей [80, 120].

А.М. Вейн, посилаючись на Р.М. Баєвського вважає, що основними критеріями для розмежування здоров'я, донозологічних станів, передхвороби та хвороби є показники, які характеризують адаптаційні можливості організму і його гомеостатичні компенсаторні властивості [80].

Вегетативні дисфункції є найбільш частою патологією дитячого віку. Вони зустрічаються більш, ніж у 20% дитячої популяції. Вегетативна дисфункція – це

захворювання організму, що характеризується симптомокомплексом розладу психоемоційної, сенсоромоторної та вегетативної активності, пов'язане з порушеннями вегетативної регуляції діяльності різних органів та систем і адаптаційно-приспосувальних реакцій організму до мінливих факторів зовнішнього середовища. Тому, науковці вважали за доцільне для оцінки стану здоров'я дітей певного регіону проводити обстеження вегетативної системи [108].

При дослідженні стану здоров'я дітей та підлітків зупиняються на показниках захворюваності та статевого розвитку. При врахуванні перерахованих компонентів науковці проводили оцінку стану здоров'я обстеженої дитячої популяції певного регіону проживання.

Таким чином, результати наведених наукових досліджень та існуючі проблеми підтверджують доцільність використання інтегрального підходу до оцінки здоров'я та фізичного розвитку дітей, які проживають на нітратно-забрудненій території з метою розробки рекомендацій для практичної медицини.

#### **Матеріали 1 розділу опубліковані в статті:**

Пікуль К.В. Особливості впливу нітратів на дитячий організм // Вісник УМСА. Актуальні проблеми сучасної медицини. – Полтава, 2001 .– Т. 1, № 1.– Вип. № 1-2.– С. 14-16.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### **2.1. Обґрунтування програми дослідження та принципи формування дослідних груп**

Планування програми дослідження, формування груп було здійснено відповідно до сучасних вимог клінічної епідеміології, за Єдиними стандартами представлення результатів з чіткою регламентацією застосування статистичних методів. Визначення типу дослідження, забезпечення вірогідності і узагальнення результатів плану дослідження було здійснено з мінімізацією систематичних та випадкових помилок [121, 122].

Оскільки, вітчизняна практика етичного контролю по медичним та біологічним дослідженням дещо нерозвинута, ми орієнтувалися на міжнародні вимоги; кодекс медичної етики, етичні вимоги до дослідження з участю дитини, міжнародні вимоги етичного аналізу епідеміологічних досліджень.

Для доказовості та об'єктивності наших досліджень, тобто для виключення усіх сторонніх факторів, впливаючих на стан здоров'я дітей та їх фізичний розвиток, ми заздалегідь розробили спеціальну анкету, за допомогою якої в наступному було проведено анкетування батьків та їх дітей за розробленою схемою згідно вимог сучасної клінічної епідеміології. Збиралися дані стосовно стану здоров'я батьків дитини; особливостей фізичного, психічного розвитку дитини, тривалості природного вигодовування; захворюваності дітей.

У процесі виконання роботи було виділено основну групу, яку склали діти, що вживали питну воду з підвищеним вмістом нітратів, тривалий час мешкали на нітратно-забрудненій території і мали ознаки нітратного навантаження організму. Групу порівняння становили діти, що користувались централізованим водопроводом та не мали проявів нітратного навантаження.

Усім дітям шкільного віку було проведено клінічне обстеження. Оскільки метою нашого дослідження було вивчення фізичного розвитку в дітей різного віку в умовах проживання на нітратно-забруднених територіях, ми вважали за доцільне обстеження дітей провести у наступних напрямках: оцінити гармонійність фізичного розвитку за такими показниками: зріст, маса дитини, обвід грудної клітини, показник Ерісмана, індекс Кетле та визначали м'язову силу дітей.

Для доведення наявності нітратного навантаження на організм дитини було визначено кількість нітратів, метгемоглобіну в крові та нітратів у сечі.

З огляду на те, що основним місцем засвоєння, біотрансформації та дезінтоксикації нітратів у організмі є шлунково-кишковий тракт, печінка, жовчовивідні шляхи було проведено УЗД внутрішніх органів із визначенням ПРФ жовчного міхура і лабораторне дослідження за такими показниками: білірубін, АлАТ і АсАТ – як маркери цитолітичного синдрому, лужна фосфатаза – як маркер синдрому холестазу. У дітей із патологією травлення, що мешкали на території з надлишком нітратів, проведено ретроспективний аналіз результатів фіброгастроуденоскопії, інтрагастральної рН-метрії, дуоденального зондування, копрологічного дослідження.

Визчення креатиніну, сечовини в крові та УЗД органів сечовиділення надавало можливість вивчити в наших дослідженнях вплив патології сечовивідної системи на фізичний розвиток дітей, що мешкають в умовах нітратного навантаження організму.

Окрім того, проведено дослідження показників ліпідного обміну (холестерин, β-ліпопротеїдів крові) та обміну мікро- і макроелементів (магній). Порушення цих обмінів також може сприяти дисгармонійному фізичного розвитку дітей.

Враховуючи вазодилатаційну дію оксиду азоту, нами здійснено дослідження змін регуляторної функції вегетативної системи, як системи яка опосередковано формує фізичний розвиток. Для цього дітям було проведено кардіоінтервалографічні дослідження – КІГ і анкетування дітей за тестами Айзенка та Вейна.

Беручи до уваги той факт, що проводились дослідження дії токсичного патологічного агенту, до наукових розробок було включено експериментальну частину

роботи. При проведенні наших експериментальних досліджень використано дози нітратів, які максимально наближаються до тих, які стрічаються в природі і дозволили дослідити морфологічні зміни шлунково-кишкового тракту в експерименті. Експеримент на тваринах дозволяє отримати нові дані, які стосуються різнобічних токсичних характеристик хімічного агента, механізмів розвитку препатологічних і патологічних змін, тобто таку інформацію, яку неможливо отримати будь-яким іншим шляхом.

Враховуючи мету дослідження – оцінити фізичний розвиток дітей в умовах проживання на нітратно-забруднених територіях, дослідні групи підбирались таким чином, щоб по можливості дослідити вплив усіх можливих факторів на формування фізичного розвитку та виключити випадкові помилки.

Для досягнення мети було проведено проспективне не зв'язане дослідження, тобто спочатку виділяли когорту дослідження, а потім проводили за нею спостереження та клініко-лабораторне обстеження тривалістю 6 місяців. Число учасників дослідження було чітко обгрунтовано. Розрахунок обстежених дітей базувався на наступних критеріях [122]:

1. Організації дослідження.
2. Заздалегідь встановлення порогу статистичної значимості виявленого ефекту.

У зв'язку з цим ми оптимізували розмір вибірки, створюючи рівновагу між розміром вибірки, потужністю дослідження та рівнем значимості.

Необхідно зазначити, що відбір в групи відбувався згідно чітких критеріїв включення в дослідження і виключення з нього, які планувалися заздалегідь. Критеріями включення в основну та групу порівняння були: група здоров'я дітей I-II, повний вік дитини, проживання в сільській місцевості, відсутність будь-якого лікування протягом 6 місяців до початку обстеження; приблизно однаковий соціальний статус родини, тобто вибірка була репрезентивною – відповідала основним характеристикам дослідної групи. Критеріями виключення з дослідження були – незадовільне матеріальне становище родини, виникнення будь-яких ускладнень;



розвиток нового захворювання, оскільки ці фактори могли суттєво змінити результати дослідження.

Таким чином, було обстежено 528 дітей, з них катamnестично досліджено 262 малюки віком до 1 року, серед яких 143 матері мешкали в умовах нітратного навантаження, вживали воду з колодязів із підвищеним рівнем нітратів, які склали основну групу. Відповідно 84 дитини, матері яких користувалися централізованим водопроводом і проживали у селі та 35 немовлят, що мешкали у м.Полтава становили групу порівняння.

Нами вивчені результати загальноклінічного обстеження 148 школярів віком від 7 до 16 років, з яких 80 проживали на нітратно-забрудненій території, користувалися водою з колодязів, що мали підвищений рівень нітратів (основна група) та 46, які користувалися водою з централізованого водопроводу і проживали у селі, а також 22 дітей, що мешкали у м. Полтава (група порівняння).

Вміст нітратів у воді індивідуальних шахтних колодязів становив від 50 до 2200мг/дм<sup>3</sup> у нітратно-забруднених районах та до 45мг/дм<sup>3</sup> при централізованому водопостачанні.

При збиранні даних використовувалась наступна документація: “Обмінна карта вагітної,” “Історія пологів” (для вивчення анамнезу життя в дітей грудного віку), “Індивідуальна карта розвитку дитини” (Ф №26), шкільні книги обліку диспансеризації.

У роботі прослідковано за даними офіційної статистики захворюваність дитячого населення по органах травлення з нітратно-забрудненого Хорольського району (n=7133) і екологічно чистого м. Миргород (n=7719) за 1999-2002 рр. та проведено ретроспективний аналіз 85 історій хвороб дітей з діагнозом хронічний гастрит (гастродуоденіт), дискінезія жовчовивідних шляхів, що лікувались у гастроентерологічному відділенні дитячої обласної лікарні з вказаних територій проживання у 1997-2002 роках. Ми оцінили результати обстеження школярів 15-16 років (n=17), що мешкали на нітратно-забрудненій території та знаходились на

диспансерному обліку з хронічним гастритом (гастродуоденітом) і функціональних розладах жовчовивідних шляхів до та після прийому препаратів Рослинна клітковина, Фебіхол, Кверцетин та порівняли з аналогічними даними дітей, яким призначали лише Кверцетин і рекомендували аліментарну профілактику нітратного навантаження (n=16), а також зіставили результати корекції з показниками здорових дітей м. Полтава (n=22).

Робота виконана на кафедрі факультетської педіатрії з неонатологією та дитячими інфекційними хворобами УМСА. Обстеження дітей проводилось на базі середньоосвітніх шкіл, дитячих консультацій, санітарно-епідеміологічних станцій районів (Хорольського, Семенівського, Лохвицького) Полтавської області та школи-інтернату № 2 м.Полтави, міської дитячої клінічної лікарні, обласної клінічної лікарні м.Полтави, інституту токсикології та екогігієни м.Києва, віварію та ЦНДЛ Української медичної стоматологічної академії.

Наукова робота виконувалась впродовж 2001-2004 років.

## **2.2. Методи проведених досліджень**

Вивчення фізичного розвитку проводилось за допомогою антропометричних вимірювань, які проводилися за загальноприйнятою методикою. Обстеження проводили ранком.

Вимірювання росту здійснювали за допомогою стандартного ростоміру. При цьому дитину розміщували таким чином, щоб спина, сідниці та п'яти були на одному вертикальному рівні планки, а нижній край очниці та верхній край козелка вушної раковини були на одній горизонтальній лінії. Вимірювання маси тіла проводилось за допомогою стаціонарних вагів у стандартних умовах. Вимірювання обводу грудної клітки проводилось у стані спокійного видиху та максимального вдиху з наступним максимальним видихом. Сантиметрова стрічка накладалась на рівні сосків спереду та під кутами лопаток – позаду. У дівчат-підлітків сантиметрова стрічка розміщувалась

спереду за молочними залозами. Всі вимірювання оцінювалися за статтю та віком за допомогою стандартних центильних таблиць [123, 124].

Визначення м'язової сили правої та лівої руки проводилось за допомогою дитячого стандартного динамометра.

Для оцінки гармонійності фізичного розвитку ми використали ряд антропометричних індексів [116, 117]. Розмах грудної клітки = обвід грудної клітки після максимального вдиху – після максимального видиху. Показник Ерісмана = обвід грудної клітки у стані спокійного видиху – зріст(см) / 2. Індекс Кетле = маса (г) / зріст (см). Показник м'язової сили руки = сила кисті (кг) / маса (кг).

**Рівень метгемоглобіну (MtHb) визначали методом ЕПР-спектроскопії крові** [125, 126, 127]. Еритроцити і плазму крові заморожували у рідкому азоті, після чого в наведених зразках реєстрували при 90 К сигнал ЕПР на радіоспектрометрі “Varian E-109” (США). Запис спектрів ЕПР проводили при наступних умовах: міцність СВЧ – 5 мВт; магнітне поле – 0-0,35 Тл, (при реєстрації  $Fe^{3+}$  – 0,1-0,2 Тл); частота СВЧ – 9,5-9,6 ГГц; частота модуляції – 100 кГц; амплітуда модуляції – 0,8 мТл. У спектрі ЕПР крові визначали сигнали  $g = 6,0$  – метгемоглобін з гемовим залізом в окисленій формі.

Оцінку проводили, вимірюючи амплітуду ЕПР-сигналу з відповідним  $g$ -фактором. В якості внутрішнього стандарту використовували рубін, який поміщався в середину резонатора і надавав ЕПР-спектр визначеної інтенсивності в залежності від умов запису і резонансних якостей дослідного зразку. Кожен сигнал дослідного зразку інформували на сигнал стандарту. Для кількісного аналізу до кожного сигналу застосовували подвійне інтегрування.

**Проводили визначення рівня нітратів у крові [128].** Принцип методу Грісса: базується на визначенні нітрит-іону в досліджуваному розчині (до 200мкл крові з 20мкл 6н HCl та 20мкл 37,5мМ водного розчину сульфанілової кислотичез 3 хв додавали 20мкл 0,15 водного розчину *n*-1-нафтилетилендіаміндігідрохлоридну), через 40 хв вимірювали оптичну густину при 540нм. Нітрати визначали шляхом відновлення їх до нітритів, використовуючи кадмієві колонки. Cd на добу заливали 0,1н HCl для

відновлення. Колонки заповнювали кадмієм та промивали 3мл дистильованої води і 1мл аміачного буферу рН 7,8.

**Проводили визначення нітратів у сечі [128].** Принцип методу: за допомогою реактиву Грісса (сульфанілова кислота та  $\alpha$ -нафтиленаміну розчинені в оцтовій кислоті у рівних пропорціях) при наявності нітратів у сечі дають малинове забарвлення.

**Проводили визначення нітратів у воді [128].** Принцип методу: складає реакція нітратів із саліцилатом натрію за присутністю сіркової кислоти з утворенням нітросаліцилової кислоти, що фарбується у жовтий колір. Дослідження проводять за допомогою фотоколориметра (КФК). Чутливість методу  $0,1\text{мг/дм}^3$ .

**Проводили визначення концентрації загального білірубіну в сироватці крові [129].** Принцип методу: полягає у взаємодії сульфанілової кислоти з азотнокислим натрієм з утворенням діазофенілсульфонової кислоти, яка дає з білірубіном фіолетово-рожеве забарвлення. Розрахунок:  $C=E \times 208,3$ , де  $C$  – концентрація білірубіну, мкмоль/л,  $E$  – екстинція проби, 208,3 коефіцієнт перерахунку.

**Проводили визначення активності аланінамінотрансферази (АлАт) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) в сироватці крові [130].** Принцип методу: продукти трансамінування (оксалоацетат чи піруват) реагують з динітрофенілгідразином з утворенням гідразонового комплексу, який забарвлюється у лужному середовищі. За допомогою калібровочного графіка інтенсивність забарвлення при 505 нм перераховують у активність ферментів. Розрахунок:  $\text{АлАТ}= E \times 3,66$ ;  $\text{АсАТ}=E \times 3,0$ , де 3,66 та 3,0 – коефіцієнти перерахунку.

**Здійснювали визначення концентрації холестерину в сироватці крові [130].** Принцип методу: при взаємодії з оцтовим ангідридом холестерин дає зелене забарвлення. Фотометрують при довжині хвилі 625 нм. Розрахунок:  $C=(E_d / E_c) \times 4,5$ , де  $C$  – концентрація холестерину, мкмоль/л;  $E_d, E_c$  – екстинції стандартної та дослідної проб; 4,5 – коефіцієнт перерахунку.

**Визначали концентрацію  $\beta$ -ліпопротеїдів у сироватці крові [130].** Принцип методу: при взаємодії з гепарином та хлоридом кальцію ліпопротеїди утворюють

нерозчинні комплекси, які розсіюють світло пропорційно їх кількості. Розрахунок:  $C=(E_2 - E_1) \times 11,65$ ; де  $C$  – концентрація ліпопротеїдів, г/л;  $E_1$  – екстинція проби без гепарину,  $E_2$  – екстинція проби з додаванням гепарину; 11,65 – коефіцієнт перерахунку.

**Визначали активність лужної фосфатази в сироватці крові [130].** Принцип методу: оснований на гідролізі з вивільненням неорганічного фосфору під дією лужної фосфатази  $\beta$ -гліцерофосфату натрію. Про активність лужної фосфатази судять по кількості неорганічного фосфору, який вивільнився у результаті реакції. Розрахунок:  $C=(E_1 - E_2) \times 200 \times 0,058$ , де  $E_1$  – екстинція, що відображає кількість неорганічного фосфору,  $E_2$  – відображає кількість неорганічного фосфору в холостій пробі, 200 – коефіцієнт перерахунку на 100мл сироватки.

**Проводили визначення рівня сечовини в сироватці крові [130].** Принцип методу: сечовина утворює з діацетилмонооксидом в присутності тіосемикарбазиду та солей заліза у кислому середовищі забарвлену сполуку. Розрахунок: проводять по формулі шляхом порівняння з калібровочною пробюю  $C$  (ммоль/л) =  $E_d / E_k \times C_k$ , де  $E_d$  – екстинція дослідної проби,  $E_k$  – екстинція калібровочної проби,  $C_k$  – концентрація сечовини в калібровочному розчині.

**Визначали рівень креатиніну в сироватці крові [130].** Принцип методу: оснований на реакції креатиніну з пікриновою кислотою у лужному середовищі з утворенням забарвленої сполуки. Розрахунок:  $K = (C_k \times E_{оп} \times a) / E_k \times б$ , де  $K$  – кількість креатиніну (мкмоль/л),  $C_k$  – кількість креатиніну в калібровочній пробі,  $E_{оп}$  – екстинція дослідної проби,  $E_k$  – екстинція калібровочної проби,  $a$  – кількість добової сечі,  $б$  – кількість сечі взятої для аналізу.

**Визначали концентрацію магнію в сироватці крові [130].** Принцип: магній у лужному середовищі утворює комплекс червоного кольору з титановим жовтим, а присутність гідроксиламіну стабілізує забарвлення.

Розрахунок:  $C$  (ммоль/л) =  $1,03 \times E_d / E_c$ , де  $E_d$  – екстинція дослідної проби,  $E_c$  – екстинція стандарту, 1,03 – коефіцієнт перерахунку.

**Виконували електрокардіографічне дослідження [131, 132].** Запис проводили у стані спокою у стандартних, підсилених від обох рук і лівої ноги та грудних відведеннях. При обробці кардіограм враховували наступні показники: частота серцевих скорочень, інтервали RR, PQ, QRS, ST, кут  $\alpha$ .

Оцінку вегетативного гомеостазу проводили за допомогою математичного аналізу серцевого ритму за даними кардіоінтервалограм (КІГ). Запис КІГ здійснювали у дітей у положенні лежачи, у II стандартному відведенні при швидкості руху стрічки 50мм/сек, амплітуді 1мВ=10мм. Реєстрували не менше 50 кардіоциклів. Вимірювали інтервали RR, складали динамічний ряд. Розраховували такі показники [158, 159]:

- моду ( $M_0$ ) – значення RR, яке стрічається найчастіше в даному динамічному ряду. Цей показник характеризує гуморальний канал регуляції та рівень функціонування системи;
- амплітуду моди ( $AM_0$ ) – кількість значень моди у відсотках відносно до загальної кількості кардіоінтервалів. На основі  $AM_0$  можна судити про стан активності симпатичної ланки вегетативної нервової системи.
- ( $dx$ ) – різниця між максимальним та мінімальним значенням тривалості інтервалів RR в даному масиві кардіоциклів. Цей показник відображає рівень активності парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи (ВНС).
- для більш повного дослідження ми розраховували ще такі інтегральні коефіцієнти:
- вегетативний показник ритму (ВІР), який характеризує вегетативний баланс з точки зору активності автономного контуру регуляції. Розрахунок проводили за формулою:  $ВІР = 1/M_0 \times dx$  (ум.од) ;
- індекс напруження Баєвського (ІН),  $ІНБ = AM_0/2 \times dx$ .

Даний показник інформує про напруження компенсаторних механізмів організму, рівень функціонування центрального контуру регуляції ритму серця. Визначали два індекси напруження Баєвського  $ІНБ_1$  та  $ІНБ_2$ . Різниця між ними полягає в тому, що  $ІНБ_1$  розраховується аналогічно вище описаному  $ІНБ$ , а  $ІНБ_2$  розраховується за

даними КІГ, записаної на кліноортростатичній пробі у положенні дитини стоячи, відразу ж після переходу у вертикальне положення.

- Коефіцієнт К-1, який відображає баланс симпатичних та парасимпатичних впливів на серце. Розраховується за формулою:  $K-1 = AM_0 / dx$ .
- Коефіцієнт К-2, який вказує на шлях реалізації центрального стимулювання: нервовий чи гуморальний. Обчислюється за формулою:  $K-2 = AM_0 / M_0$ .
- Вегетативну реактивність (ВР) визначали за відношенням:  $ВР = ІНБ_1 / ІНБ_2$ .

За таблицею Н.А.Белоконь (1987) [132] аналізували та оцінювали нормотонічну, симпатикотонічну, гіперсимпатикотонічну вегетативну реактивність (табл.2.1).

**Таблиця 2.1**

**Значення показника ВР для визначення типу вегетативної реактивності за ІНБ<sub>2</sub>**

ІНБ у спокої (ум.од.)	Вегетативна реактивність		
	нормотонічна	гіперсимпатикотонічна	асимпатикотонічна
Менше 30	1-3	більше 3	менше 1
30-60	1-2,5	більше 2,5	менше 1
61-90	0,9-1,8	більше 1,8	менше 0,9
91-160 і вище	1,5-0,7	більше 1,5	менше 0,7

Оцінку вегетативного тону проводили за такими критеріями:

1. При рівні ІНБ від 30 до 90 ум.од. – збалансований стан регуляторних систем вегетативної нервової системи – ейтонія.

2. а) При ІНБ менше 30 ум.од. – ваготонія;

б) ІНБ у межах 90-160 ум.од. – симпатикотонія, помірна перевага тону симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

3. При рівні ІНБ більше 160 ум.од. – гіперсимпатикотонія, що свідчить про перенапруження регуляторних систем організму.

**Було здійснено та проаналізовано ультразвукове дослідження органів**

**черевної порожнини [134].** Обстеження проводили ранком, після попередньої підготовки та у стані спокою консиліумом з двох фахівців обласної дитячої лікарні однократно.

У дослідженні враховували розміри, ехогенність та структуру печінки, жовчного міхура, нирок, а також вміст жовчного міхура.

**Виконували внутрішлункову рН-метрію [89, 130].** Обстеження проводили ранком, після попередньої підготовки та у стані спокою консиліумом з двох фахівців обласної дитячої лікарні однократно. Для дослідження кислотоутворюючої функції шлунку застосовували зонд, який закінчується оливою з вмонтованими в неї електродами.

Збережена кислотоутворююча функція шлунку відповідає 20-40 титраційним одиницям вільної соляної кислоти, що складає  $\text{pH}=1,7-1,3$ . Достовірна оцінка даних проводилась шляхом визначення абсолютної кількості соляної кислоти (дебіт), що виражали в мг/год. Розрахунок проводили по формулі:  $D = 0,365 (V_1 E_1 + V_2 E_2 + \dots + V_n E_n)$ , де  $V$  – об'єм порції у мл,  $E$  – загальна кислотність в титраційних одиницях.

Дебіт-час визначали в період базальної секреції (BAO), при субмаксимальній секреції – (SAO), при максимальній – (MAO), оскільки SAO і MAO знаходяться в залежності від маси обгорткових клітин, що дає можливість судити про стан слизової оболонки шлунку (табл.2.2).

Таблиця 2.2

### Порівняльна характеристика кислотоутворюючої функції

Основні показники секреції шлунку	Секреція шлунку		
	BAO	SAO	MAO
Об'єм соку, мл/г	50-100	100-140	180-200
Загальна кислотність, титраційні одиниці	40-60	80-100	100-120
Вільна соляна кислота, титраційні одиниці	20-40	65-85	90-100

**Використовували дані дуоденального зондування [89, 130].** Обстеження



проводили ранком, після попередньої підготовки та у стані спокою консилиумом з двох фахівців обласної дитячої лікарні однократно.

У положенні дитини сидячи вводили дуоденальний зонд з оливою спочатку до мітки шлунок (45-50см), потім до 60см, а далі рухати зонд продовжували в горизонтальному положенні до 75см. Прозора рідина, що витікала вільно та носила жовте забарвлення, об'ємом до 20-30мл становила порцію А (дуоденальна жовч). Після отримання порції А, вводили подразник та після цього виділялась коричнева жовч – порція В (міхурова жовч), яка мала об'єм 25-60см. Жовч порції В змінювалась порцією С – прозорого золотистого кольору з печінкових жовчних ходів.

**Використовували та аналізували дані фіброгастродуоденоскопії [89].** Обстеження проводили ранком, після попередньої підготовки, премедикації та консилиумом з двох фахівців обласної дитячої лікарні однократно. Після введення езофагофіброскопа проводили огляд стравоходу, потім вивчали відділи шлунку та цибулину 12-палої кишки.

**Для оцінки психо-емоційного стану дітей використовували методику тестування Айзенка [120].** Проводили індивідуальне тестування з 60 питань на заготовлених бланках, на які необхідно відповідати “так” чи “ні”. За допомогою 12 питань визначалась схильність до неправдивих відповідей, 24 – характеризували у дитини якості “екстраверсії – інтроверсії,” 24 – визначали емоційну стабільність або лабільність.

**Проводили тестування за методикою опитувальника Вейна [80].** Для визначення порушень у роботі вегетативної нервової системи при масових оглядах ми використали індивідуальне опитування на заготовлених бланках у школярів з 10 років по 11 пунктах, на які дітям необхідно було відповідати “так” чи “ні”. При аналізі проведеного тестування оцінювалась сума набраних балів. До 15 балів характеризується відсутністю порушень у роботі ВНС. П'ятнадцять і більше набраних балів визначає можливість розвитку вегетативної дисфункції.

Обсяг проведених обстежень представлений у табл. 2.3.

Таблиця 2.3

**Загальна кількість обстежених дітей, що мешкали на нитратно-забрудненій та екологічно чистій територіях**

Метод дослідження	Основна група	Група порівняння
Визначення рівня нітратів у питній воді	410	дані СЕС
Антропометричний метод	80	68
Загальноклінічне обстеження	80	68
Визначення рівня білірубіну крові	83	38
Визначення АЛАТ крові	83	38
Визначення АсАТ крові	17	16
Визначення холестерину крові	17	16
Визначення $\beta$ -ліпопротеїдів крові	17	16
Визначення лужної фосфатази крові	17	16
Визначення креатиніну крові	44	22
Визначення сечовини крові	44	22
Визначення магнію крові	22	22
Визначення метгемоглобіну крові	44	22
Визначення нітратів крові	44	22
Визначення нітритів крові	44	22
Визначення нітратів сечі	97	84
Електрокардіографічний метод	80	68
Кардіоінтервалографічний метод	80	68
Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини	22	22
УЗД печінки, жовчного міхура з визначенням ПРФ (ретроспективний аналіз)	43	42
Інтрагастральна рН-метрія (ретроспективний аналіз)	43	42
Фіброгастродуоденоскопія (ретроспективний аналіз)	43	42
Дуоденальне зондування (ретроспективний аналіз)	43	42
Опитування по тестам Айзенка, Вейна	54	50

### 2.3. Експериментальні дослідження

Для вирішення поставлених у роботі завдань були проведені експериментальні дослідження на 50 щурах лінії Вістар (25 самців, 25 самок ) вагою 200-220г віком 2-6

місяців [82, 135-137] на базі кафедри гістології з ембріологією та центральної науково-дослідної лабораторії Української медичної стоматологічної академії.

Лабораторні тварини утримувалися в умовах віварію Української медичної стоматологічної академії на стандартному раціоні харчування та при однаковому тепловому і світловому режимі, згідно з “Санітарними правилами по упорядкуванню, устаткуванню і утриманню експериментально-біологічних клінік та віваріїв”.

У роботі відтворювали експериментальну модель хронічної нітратної інтоксикації з наступним проведенням курсу лікування (дослідна група  $n=38$ ). Хронічну нітратну інтоксикацію викликали з двох місячного віку на протязі трьох місяців шляхом введення з кормом 0,5% водного розчину нітрату натрію (0,5г/кг маси тіла на добу), що наближало до хронічного нітратного навантаження довілля [82]. На протязі наступного місяця тварини дослідної групи ( $n=28$ ) отримували корекцію. Для порівняння використовували інтактну групу ( $n=12$ ) та щурів, яким після хронічної нітратної інтоксикації корекцію не проводили ( $n=10$ ).

Евтаназію проводили під гексеналовим наркозом шляхом взяття крові з серця в один день у всіх досліджуваних тварин.

Об'єктами дослідження були: тканини печінки, жовчної протоки, шлунку, дванадцятипалої кишки, цільна кров, сироватка експериментальних тварин.

Для гістологічного дослідження брали шматочки тканини шлунку, 12-палої кишки, печінки, жовчної протоки експериментальних тварин розміром  $0,5 \times 0,5$  та фарбувалися гематоксилін-еозином [136], що дозволяло отримати загальну уяву про стан органів і тканин, що досліджувалися, завдяки вдалому поєднанню барвників.

У розчині гематоксилін володіє лужними властивостями і добре виявляє структурні компоненти ядра. Еозин володіє кислотними властивостями і забарвлює цитоплазму клітин в рожевий колір.

Групування дослідів по вивченню патологічної дії хронічної нітратної інтоксикації на органи травлення та ефективності кожної зі схем проведеної корекції показано в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

## Схема дослідів по вивченню патологічної дії ХНІ на органи травлення щурів

Серії дослідів	Вік тварин	Кількість тварин	Доза нітрату натрію (per os)	Дози препаратів
Інтактні щури	6 міс.	7 самців 5 самок	не отримували	не отримували
Дослідні щури	3-6 міс.	5 самців 5 самок	500мг/кг ваги	не отримували
Дослідні щури	2-6 міс.	5 самців 5 самок	500мг/кг ваги	Фебіхол 10мг/кг Клітковина 0,5г/кг Кверцетин 1,0г/кг
Дослідні щури	2-6 міс.	4 самців 5 самок	500мг/кг ваги	Фебіхол 10мг/кг Кверцетин 1,0г/кг
Дослідні щури	2-6 міс.	4 самців 5 самок	500мг/кг ваги	Клітковина 0,5г/кг Кверцетин 1,0г/кг

Для проведення оцінки стану ПОЛ (в експерименті на білих щурах) ми визначали такі показники:

**Проведено визначення активності супероксиддисмутази [136].** Принцип методу оснований на здатності у лужному середовищі аутоокислюватися з використанням супероксиданіонрадикалу, при цьому утворюється адренохром з максимальним поглинанням світла при довжині хвилі 450 нм. Додавання крові, яка містить супероксиддисмутази інгібує аутоокислення адреналіну. Розрахунок проводили по формулі  $T = (\Delta E_k / \Delta t) - ((\Delta E_d / \Delta t) / (\Delta E_k / \Delta t)) \times 100\%$ , де E – різниця початкових і кінцевих значень екстинції за час t; K – контроль, Д – дослід, T-відсоток гальмування аутоокислення адреналіну.

**Проведено визначення активності каталази [136].** Принцип методу полягає в оцінці активності пероксиду водню, судячи з кількості його, що розпався у дослідній пробі. Кількість пероксиду водню, що залишилась, визначають титруванням 0,1N розчином перманганату калію в кислому середовищі. Розрахунок проводили по формулі  $A_k = (V_k (KMnO_4) - V_d (KMnO_4) \times 1,7)$ , де  $A_k$  – активність каталази,  $V_k (MnO_4)$  – об'єм

0,1Н розчину  $\text{KMnO}_4$ , що витрачений на титрування контрольної проби,  $V_d (\text{KMnO}_4)$  – об'єм 0,1Н розчину  $\text{KMnO}_4$ , що витрачений на титрування дослідної проби, 1,7 – еквівалент реакції.

**Визначали активність ТБК-реагуючих продуктів (малонового диальдегіду) [136, 138].** Принцип методу оснований на здатності малонового диальдегіду утворювати з 2-тіобарбітуровою кислотою забарвлення з максимальним поглинанням в області довжини хвилі 532-нм. Розрахунок проводили по формулі  $C = 1,92 \times 1000 \times E$ , де  $C$  – концентрація ТБК-реагуючих компонентів в пробах до та після інкубації, мкмоль/кг;  $1,92 \times 1000$  – коефіцієнти перерахунку. Накопичення МДА (%) =  $(C_1 - C_2) / C_1 \times 100$ .

**Визначали активність церулоплазміну [136, 139].** Принцип методу оснований на окисленні *n*-фенілендіаміну при участі церулоплазміну. Ферментативна реакція зупиняється шляхом внесення фтористого натрію. По оптичній густині продуктів, що утворюються, розраховують концентрацію церулоплазміну. Розрахунок проводили по формулі  $C = E \times 875 \text{ мг/л}$ , де  $E$  – екстинція проби, 875 – коефіцієнт перерахунку.

Для виконання поставлених задач були використані методики дослідження, які наведені у табл. 2.5.

Таблиця 2.5

### Методики дослідження патологічної дії ХНІ на органи травлення щурів

Біологічний матеріал :	Методики:
Тканини печінки, жовчної протоки, шлунку, 12-палої кишки	фарбування гістологічних зрізів гематоксилін-еозином.
Тканини печінки, жовчної протоки, шлунку, 12-палої кишки	гістологічне дослідження
Кров	визначення активності супероксиддисмутази
Кров	визначення активності каталази
Кров	визначення активності малонового диальдегіду
Сироватка крові	визначення активності церулоплазміну

## 2.4. Статистичні методи дослідження

При опрацюванні даних ми керувалися сучасними вимогами до статистичної обробки медичних результатів та досліджень [140-143]. Статистична обробка результатів дослідження проводилася на комп'ютері з використанням пакетів статистичних програм Statistika 5.

Згідно даних авторів [121, 122], дослідження є статистично вірогідним зазвичай при  $P=70-90\%$  і більше. Враховуючи важливість виконаного дослідження для достовірного статистичного опрацювання проведено оцінку величини об'єму вибірки ( $n$ ).

$$n = \left\lceil \frac{\delta^2 \varepsilon^2}{\lambda^2} \right\rceil; \quad \lambda = M \times \alpha; \quad \alpha = 1 - p;$$

де  $\delta$  – стандартне відхилення;  $\varepsilon$  – допоміжна величина, що знайдена за допомогою функції Лапласа по таблиці;  $p$  – вірогідність дослідження;  $\lceil \rceil$  – найменше вираховане ціле число.

Перевірка твердження про вірогідність представленого розподілу, як нормального здійснювалась згідно критерію Пірсона ( $\chi^2$ ) для перевірки типу розподілу:

$$\chi^2 = \frac{\sum (n_i - m_i)^2}{m_i};$$

де  $n_i$  – емпірична кількість величин спостережень;  $m_i$  – теоретична кількість спостережень для меж шкали;

$$m_i = n \left( \Phi \left( \frac{v_i - M}{\delta} \right) - \Phi \left( \frac{a_i - M}{\delta} \right) \right);$$

де  $M$  – середнє арифметичне значення;  $\Phi$  – функція Лапласа (табличні дані);  $n$  – об'єм вибірки;  $[a_i; v_i]$  – межі шкали для якої рахуємо  $m_i$ ;  $\delta$  – стандартне відхилення.

При статистичному обстеженні перш за все ми визначали центральну тенденцію. При нормальному розподілі використовували середню арифметичну величину (M), яку застосовували тільки для кількісних даних. При розподілі, що відхилявся від нормального або порядкових даних, використовували медіану (Me) та моду (Mo). Вірогідність оцінки середньої арифметичної визначали за допомогою помилки середньої арифметичної. При описі середньої ми розраховували довірчі інтервали для доведення доказовості явищ, порівнювання з іншою вибіркою та інтерпретації їх у генеральній сукупності [121]. Крім центральної тенденції, визначали варіабільність отриманих даних. Стосовно нормального розподілу використовували середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ).

Критерій t використовували для визначення статистичної різниці між групами за умови, якщо була однакова дисперсія в групах; у вибірці нормальний розподіл; у вибірці достатня кількість досліджень; значення мали кількісний характер. Рівнем статистичної вірогідності (помилка першого роду) було обрано 0,05; а рівнем помилки другого роду було обрано 0,02. Серед результатів, що потрапляли під нормальний розподіл, ми вираховували достовірність отриманих величин за допомогою критерію надійності Ст'юдента (t)

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{(m_1^2 + m_2^2)}}$$

де M – середнє арифметичне; m – помилка середньої арифметичної.

Для вірогідності відмінностей бралася загальноприйнята у медико-біологічних дослідженнях величина вірогідності  $p \leq 0,05$  при  $t=2$ . У невеликих вибірках використовували критерій Фішера (F)

$$F = \frac{\delta_1^2}{\delta_2^2}$$

де  $\delta^2$  – дисперсія вибірки.

При відхиленні від нормального розподілу були використані критерій “Р” Фішера (1) та критерій “W” – Уайта (2) :

$$\lg P = \lg (a+b)! + \lg (c+d)! + \lg (a+c)! + \lg (b+d)! - \lg n! - \lg a! - \lg b! - \lg c! - \lg d! \quad (1)$$

Відмінності визначаються достовірними  $\lg P \leq -1,3$ .

$$W = \frac{0,5n_1 (n_1+n_2+1) - W}{\frac{n_1 * n_2 * (n_1+n_2+1)}{\sqrt{12}}} ; (2)$$

Відмінності визначалися статистично достовірними з ймовірністю безпомилкового прогнозу  $p \leq 0,05$  при  $W \geq 1,96$ . Для оцінки вірогідності обчислень представлених відносними величинами використовували критерій кутового перетворення Фішера. Для екстраполірування на генеральну сукупність наших досліджень ми визначали довірчі інтервали.

Для статистичного виміру зв'язку сили та направленості при незв'язаних вибірках використовували розрахунок коефіцієнтів кореляції ( $r$ ). При малому значенні  $n$  оцінювали статистичну значимість кореляції. Кореляцію по Пірсону визначали при нормальному розподілі кількісних та якісних даних [143]

$$r_{xy} = \frac{\sum d_x \times d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \times d_y^2}} ;$$

де  $d$  – відхилення кожної варіанти ряду від середнього арифметичного.

Закономірність між явищами оцінювалася за розміром (величиною) кореляційного зв'язку: 0 – зв'язок відсутній; (від 0 до 0,3) і (від 0 до – 0,3) – зв'язок слабкий; (від 0,3 до 0,7) і (від – 0,3 до – 0,7) – зв'язок середній; (від 0,7 до 1,0) і (від – 0,7 до – 1,0) – зв'язок сильний.



## РОЗДІЛ 3

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НА ЩУРАХ ПО МОДЕЛЮВАННЮ ХРОНІЧНОЇ НІТРАТНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

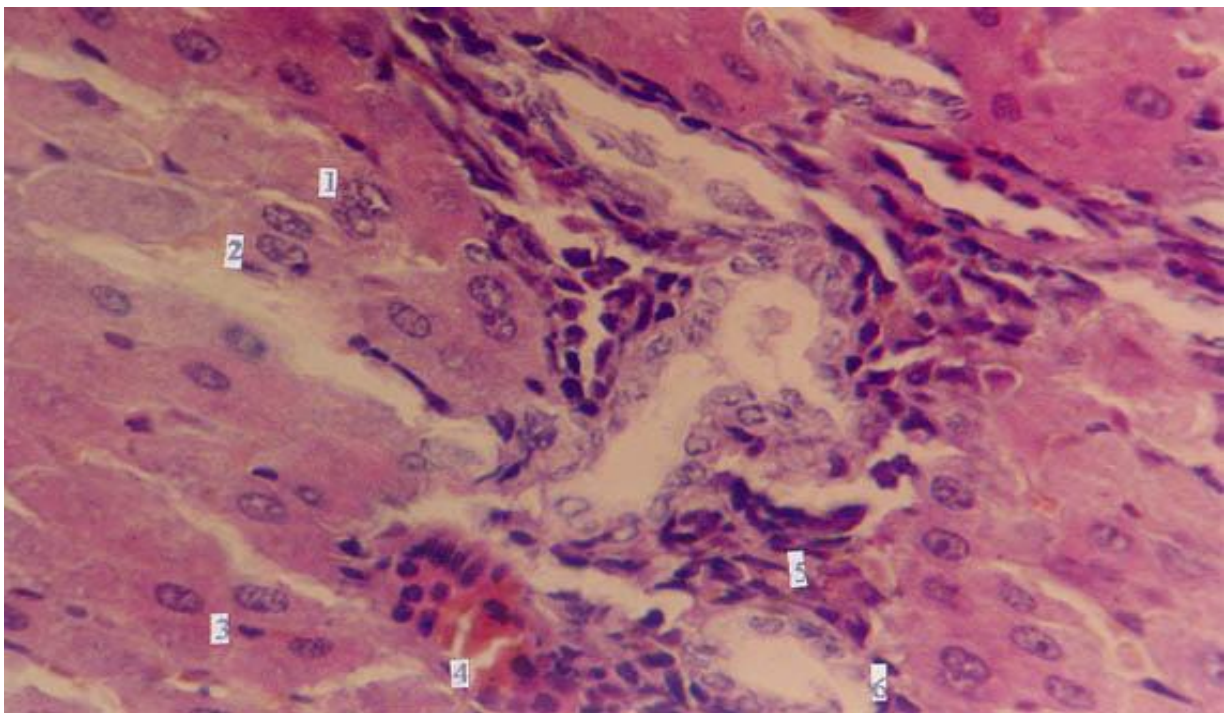
Спираючись на проведений літературний огляд і результати досліджень науковців, що вивчали вплив гострої нітратної інтоксикації на організм експериментальних тварин та дані спостережень дії надлишкового нітратного навантаження довкілля на людину [13, 14, 35, 43, 56], ми дійшли до висновку, що першими симптомами при довгостроковому попаданні до організму нітратів у субтоксичних дозах із водою та продуктами є метгемоглобінемія та місцева токсико-подразнювальна дія на органи ШКТ. Оскільки проводилось дослідження токсичного патологічного агенту до наукових розробок, було включено експериментальну частину, що обумовило необхідність її проведення на початку роботи.

#### **3.1. Морфологічні зміни в органах системи травлення при хронічній нітратній інтоксикації щурів та способи їх корекції**

**3.1.1. Порушення у печінці, жовчовивідних шляхах та ефективність методів корекції.** Інтоксикація азотовмісними сполуками реалізується через слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Всмоктування  $\text{NaNO}_3$  в шлунку та тонкому кишківнику призводить до підвищення його вмісту в крові. Значна частина нітратів виводиться з організму у складі жовчі і має безпосередній ушкоджуючий вплив на гепатоцити, клітини жовчовивідних шляхів, шлунку та кишківнику. Окрім цієї прямої дії нітратів, їх метаболіти викликають підвищення вмісту метгемоглобіну в крові, що в свою чергу призводить до розвитку гемічної гіпоксії в тканинах і органах. Гіпоксія запускає реакції з боку кровоносного мікроциркуляторного русла, що на початкових етапах дії токсину дозволяє налагодити компенсаторно-захисні механізми.

Аналізуючи дані морфологічного дослідження [144] було відмічено, що печінка інтактних щурів має чітко виражену часточкову будову. Балки гепатоцитів були розташовані паралельними рядами, капіляри синусоїдного типу транспортували кров до центральної вени. Введення нітрату натрію в дозі 0,5г/кг перорально на протязі трьох місяців призводило до помітних змін, характерних для токсичної дистрофії, як в паренхімі, так і стромі органу. У зонах часточок прилеглих до центральних вен визначалися ділянки пошкодження структури печінкових балок. Гепатоцити, що були розташовані поряд, мали ознаки набряку, капіляри були звужені і при вимірюванні окуляр-мікрометром «МОВ-1-16» становили  $6,2 \pm 0,02$  мкм у порівнянні з контролем  $10,8 \pm 0,04$  мкм ( $p < 0,01$ ) та майже не містили еритроцитів. Просвіт центральної вени на зрізі сплющеної форми. У часточках виявлялися ознаки дистрофії – атрофія гепатоцитів, яка проявлялася зменшенням їх розмірів, особливо в центрі часточок. Форма клітин відросчата, подекуди видовжена. Ядра зменшені, пікнотичні, ядерця не візуалізувалися. Цитоплазма вакуолізована, що є ознакою білкової і жирової дистрофії печінкових клітин. Спостерігалось зменшення кількості клітин. Порушення кровопостачання, які супроводжували токсичну дію нітратів проявлялися набряком печінкової паренхіми у вигляді накопичення білкової рідини між трабекулами гепатоцитів і капілярами в периваскулярному просторі Діссе. При цьому відбувалося відшарування аргірофільних мембран і стінок судин від печінкових балок. Там, де розташовані зірчасті макрофаги, зв'язок між гепатоцитами і стінкою капіляра зберігався – це обумовлювало відросчату форму клітин часточок. Поряд з дистрофічними процесами в центрі часточок та на периферії активувалася регенерація збережених паренхіматозних елементів, яка проявлялася гіпертрофією неушкоджених гепатоцитів і посиленням репаративних процесів. Внутрішньоклітинна регенерація проявлялася збільшенням об'єму цитоплазми, деконденсацією хроматину в ядрі, появою 3–4 ядерць. Проліферація відбувалася як шляхом мітозу, так і амітотичним поділом.

Набряк паренхіми, дистрофічні зміни в центрі часточок призводили до утруднення надходження крові по приносним ланкам мікроциркуляторного русла. Кров подекуди накопичувалася в розширених капілярах  $14,4 \pm 0,02$  мкм у порівнянні з контролем  $10,8 \pm 0,04$  мкм ( $p < 0,05$ ), формуючи мікротромби. Переповнення кров'ю судин призводило до розростання навколочасточкової сполучної тканини, в складі якої проходили триади. Потовщення сполучної тканини супроводжувалося лейкоцитарною інфільтрацією. Серед клітинних елементів визначалися макрофаги, лімфоцити, поодинокі плазматичні клітини. Зміни в сполучній тканині навколо триад не залишили інтактними і жовчні протоки, що входили до їх складу. Протоки на зрізах мали неправильну форму. Подекуди спостерігалися прояви “розмноження жовчних протоків” – збільшення кількості залозистих трубок до 3-4 (рис. 3.1).



**Рис. 3.1.** Периферія часточки печінки та жовчної протоки щура дослідної групи після хронічної інтоксикації нітратом натрію в дозі 0,5г/кг на протязі 3 місяців.

**Вік 6 місяців.  $36 \times 400$ . Забарвлення гематоксилін – еозіном**

**Примітка.** 1 – каріокінез в гепатоциті; 2 – мітоз гепатоцитів; 3 – гіпертофія клітин печінки; 4 – стаз в артеріолі; 5 – лейкоцитарна інфільтрація; 6 – руйнування стінки жовчної протоки.

Це явище обумовлено патологічною регенерацією часточок гепатоцитів, що утворювали змінені трабекули, які оточені сполучною тканиною. У просвіті утворень визначалися злуцнені епітеліоцити. Чітка структура тріад не візуалізувалася. Таким чином, тривалий вплив токсичної речовини спричиняв у печінці серйозні пошкодження (порушення мікроциркуляції, набряк, дистрофію гепатоцитів). Відбувалася регенерація збережених клітин, переважно на периферії часточок, склероз сполучної тканини навколо тріад, лейкоцитарна інфільтрація навколосудинних зон. Виведення нітратів з організму частково із жовчю призводило до ділятації та гіпотонії жовчовивідних шляхів.

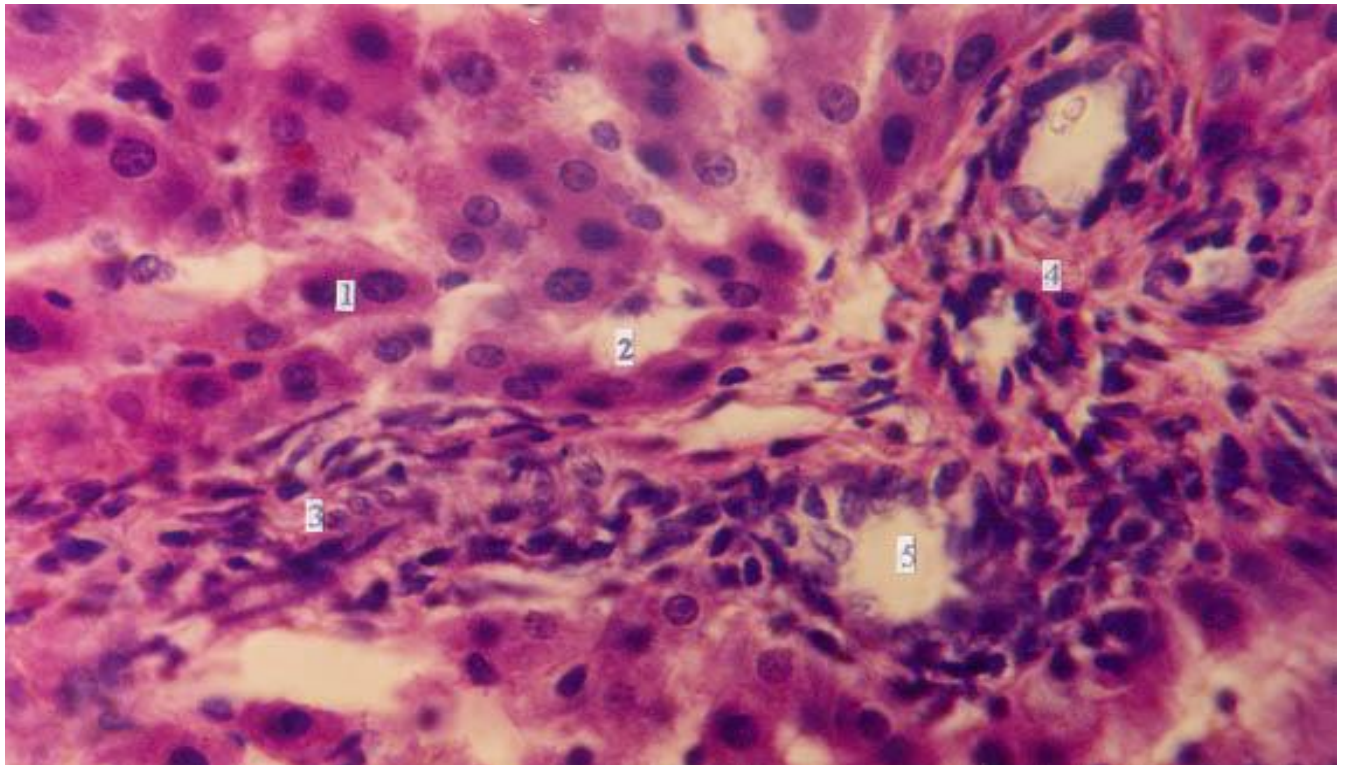
Корекція стану печінки тварин, які на протязі трьох місяців отримували нітрат натрію в дозі 0,5г/кг перорально, повинна включати препарати дія яких спрямована на:

1. зменшення надходження нітратів до організму за рахунок сорбції нітратів у кишківнику і прискорення евакуації вмісту кишково-шлункового тракту за рахунок посилення моторики кишкової трубки;
2. підвищення стійкості судинної стінки до токсичних речовин, поліпшення мікроциркуляції;
3. захист клітин (або підвищення їх стійкості) від агресивного впливу токсичних речовин, що утворюється при надходженні нітратів до організму.

У групі тварин, що отримували на протязі одного місяця Рослинну клітковину, Кверцетин у дозі 0,1г/кг на добу і Фебіхол 10мг/кг на добу з боку печінки, нами були визначені позитивні зміни порівняно з тваринами дослідної групи. Дистрофічні явища проявлялися вакуольною білковою дистрофією деяких гепатоцитів. Репарація проявлялась внутрішньоклітинною гіпертрофією, а також наявністю двоядерних клітин. У центрах часточок визначено розширення периваскулярного простору.

Ділятація капілярів печінки мала місце ( $12,1 \pm 0,01$  мкм при  $p < 0,05$  відносно тварин, що не отримували корекцію), але на відміну від тварин дослідної групи, була менш вираженою і не призводила до стискання гепатоцитів. На периферії часточок капіляри щільно заповнені кров'ю, проміжна і центральні зони характеризувались

чергуванням ділянок звуження ( $10,1 \pm 0,01 \mu\text{м}$  при  $p < 0,05$  відносно тварин, що не отримували корекцію) і розширення синусоїдних капілярів. Повнокрів'я визначалось у капілярах із зменшеним просвітом. На периферії часточок у деяких гепатоцитах визначалось по два ядра, амітозів не виявлено. Поодинокі клітини мали ознаки білкової дистрофії. Сполучна тканина навколо триад потовщена, інфільтрована лімфоцитами і макрофагами. Стінка жовчної протоки потовщена, епітеліоцити циліндричної форми. Просвіт лімфатичних судин мав півмісяцеву форму, кордони чіткі (рис. 3.2).



**Рис. 3.2.** Жовчна протока і периферичні відділи часточки печінки щура дослідної групи після хронічної інтоксикації нітратом натрію в дозі 0,5г/кг на протязі 3 місяців з наступною 1 місячною корекцією Фебіхолом, Клітковиною та Кверцетином. Вік 6 місяців.  $36 \times 400$ . Забарвлення гематоксилін – еозіном

**Примітка.** 1 – гепатоцит; 2 – синусоїдний капіляр; 3 – артерія; 4 – вена; 5 – жовчна протока.

Корекція хронічної нітратної інтоксикації Фебіхолом (холеретик) і Кверцетином (судинотропний засіб) повинна мати досить виражений позитивний ефект, але при

такій схемі не враховується необхідність зменшення надходження токсичної речовини. Основний вплив препаратів спрямований на укріплення стінок мікросудин і збереження гепатоцитів. При використанні цієї терапевтичної схеми під час вивчення мікропрепаратів печінки в центрі часточки визначалась лейкоцитарна інфільтрація сполучної тканини навколо центральної вени. Гепатоцити були із ознаками дистрофії та пікнотичними ядрами. Визначались ділянки атрофії, поодинокі клітини в стані апоптозу. У складі печінкових трабекул є незмінні елементи паренхіми. Капіляри розширені ( $13,1 \pm 0,03$  мкм при  $p < 0,01$  відносно тварин, що не отримували корекцію), подекуди з явищами стазу і повнокрів'я. У ділянках атрофії порушувався хід балок. З боку судинного русла визначалося розширення синусоїдів протягом всієї часточки. Просвіт містив форменні елементи крові, периваскулярний простір розширений. На зрізах часточки дифузно визначалися двоядерні гепатоцити. Периферія часточок мала чіткі морфологічні ознаки дистрофії гепатоцитів, капіляри розширені. Міжчасточкова сполучна тканина потовщена, інфільтрована лімфоцитами, макрофагами і плазмоцитами.

Підсумовуючи отримані дані гістологічної картини печінки при корекції нітратної інтоксикації Фебіхолом і Кверцетином слід відзначити, що порушення будови часточок більш виражені, ніж в попередній групі. Це обумовлено виключенням з терапії препарату, який зменшував надходження токсичної речовини в організм з шлунково-кишкового тракту, сповільненням формування компенсаторних механізмів у печінці.

Комплекс Рослинної клітковини і Кверцетину, який ми застосовували у третій групі корекції, був спрямований на зменшення надходження нітрату натрію в організм і укріплення стінки мікросудин. При вивченні препаратів печінки було визначено, що печінкові трабекули мають орієнтований хід, дистрофічні гепатоцити поодинокі, зрідка визначалися двоядерні клітини. Просвіт капілярів ( $12,6 \pm 0,01$  мкм при  $p < 0,01$  відносно тварин, що не отримували корекцію) рівномірний протягом часточки, перикапілярний простір без патології. У деяких часточках спостерігалися ділянки стазу крові в зонах

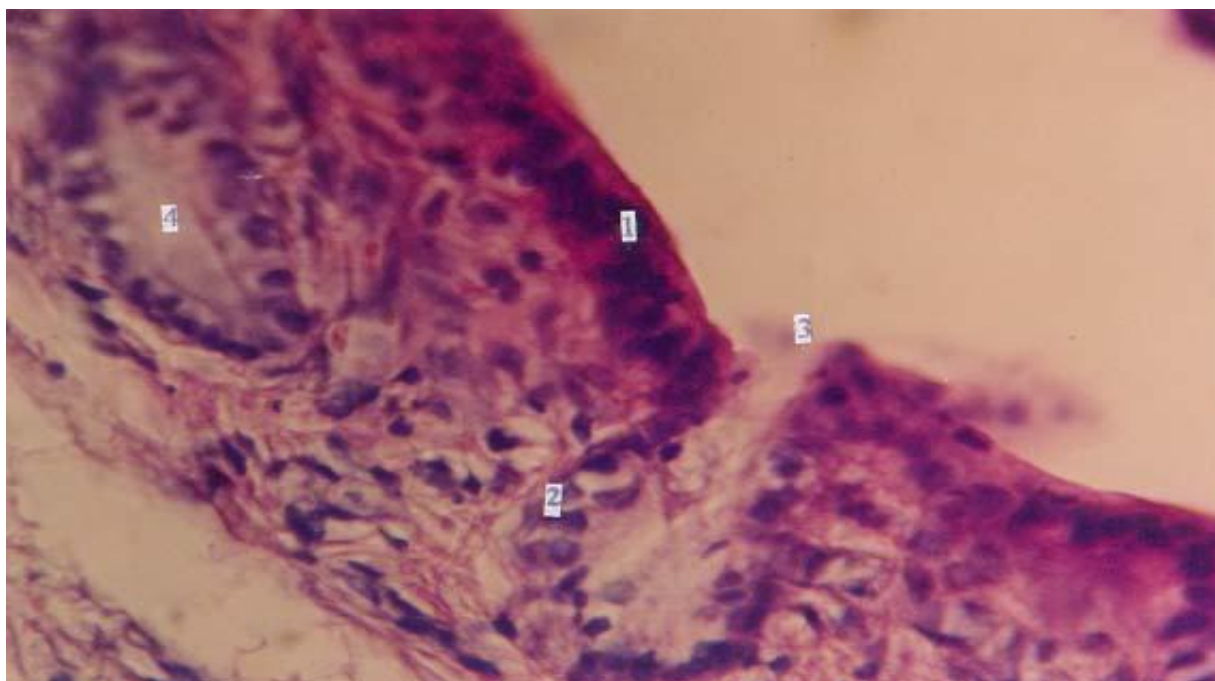
біля центральних венул, які оточені гепатоцитами з ознаками проліферативної активності і клітинами лейкоцитарного ряду. Найвірогідніше, це обумовлено процесами репарації печінкової тканини на місці дистрофії та утворенням нових шляхів відтоку крові від артеріол і венул до системи портальної вени. На периферії часточки визначалися гепатоцити без патологічних змін. Ознаки набряку сполучної міжчасточкової тканини зберігалися.

Таким чином, репаративні процеси в печінці після хронічної нітратної інтоксикації найкраще відбувались у тварин, які отримували Рослинну клітковину, Кверцетин та Фебіхол, що проявлялось стабілізацією значень ширини просвіту печінкових капілярів і відновленню їх діаметрів з  $14,4 \pm 0,02$  мкм (у місцях ділятці капілярів) та  $6,2 \pm 0,02$  мкм (у місцях звуження капілярів) до  $12,1 \pm 0,01$  мкм і  $10,1 \pm 0,01$  мкм при  $p < 0,05$  відносно тварин, що не отримували корекцію.

**3.1.2. Морфологічні порушення у слизовій оболонці шлунку при хронічній нітратній інтоксикації у щурів та ефективність методів корекції.** Слизова оболонка шлунку виконувала секреторну, екскреторну і резорбтивну функції, але інтенсивність їх змінювалася при дії токсичних речовин (нітрат натрію). Поверхня шлунку вкрита одношаровим епітелієм, який секретував слиз, що приймав участь у формуванні захисної плівки для запобігання руйнування епітеліального шару агресивним шлунковим соком. У складі залоз розрізняли головні (продукують пепсиноген), парієтальні (синтезують іони  $H^+$ ), ендокринні і недиференційовані епітеліоцити. М'язова оболонка складалася з шарів гладких міоцитів, узгоджене скорочення яких обумовлювало вчасну евакуацію вмісту шлунку і надходження харчових мас в кишківник. Порушення скоротливої діяльності міоцитів призводило до застійних явищ і руйнування епітеліального покриву слизової оболонки. Азотовмістні сполуки при попаданні в шлунково-кишковий тракт по-перше, зумовлювали безпосереднє пошкодження слизової оболонки шлунку сполуками, які утворювалися при взаємодії  $NaNO_3$  і  $HCl$ , а по-друге, порушення мікроциркуляції в гастродуоденальній зоні.



При вивченні препаратів шлунку тварин, що на протязі 3 місяців отримували 0,5г/кг нітрат натрію, нами визначені альтеративні, ексудативні і проліферативні зміни. Ознаки альтерації проявлялись поверхневими дефектами слизової оболонки – ерозіями, які подекуди розповсюджувались на всю товщу власної пластинки. Явища ексудації проявлялись у вираженому набряканні власної пластинки слизової оболонки, діapedезі лейкоцитів у периваскулярну сполучну тканину. Кількість лімфоцитів у власній пластинці слизової оболонки становила при підрахунку за методом стандартних площин (в 50 полях зору)  $10,6 \pm 1,0$  в полі зору в порівнянні з контролем  $1,6 \pm 0,2$  при  $p < 0,05$ . Проліферація спостерігалася серед шийкових клітин, що сприяло відновленню цілісності як поверхневого епітеліального покриву, так і клітин у складі залоз (рис. 3.3).



**Рис. 3.3. Слизова оболонка шлунку щура при хронічній інтоксикації нітратом натрію. Вік 6 місяців.  $36 \times 400$ . Забарвлення гематоксилін - еозіном**

**Примітка.** 1 – поверхневий епітелій; 2 – екзокриноцити; 3 – слизовий секрет; 4 – ретенційна кіста.



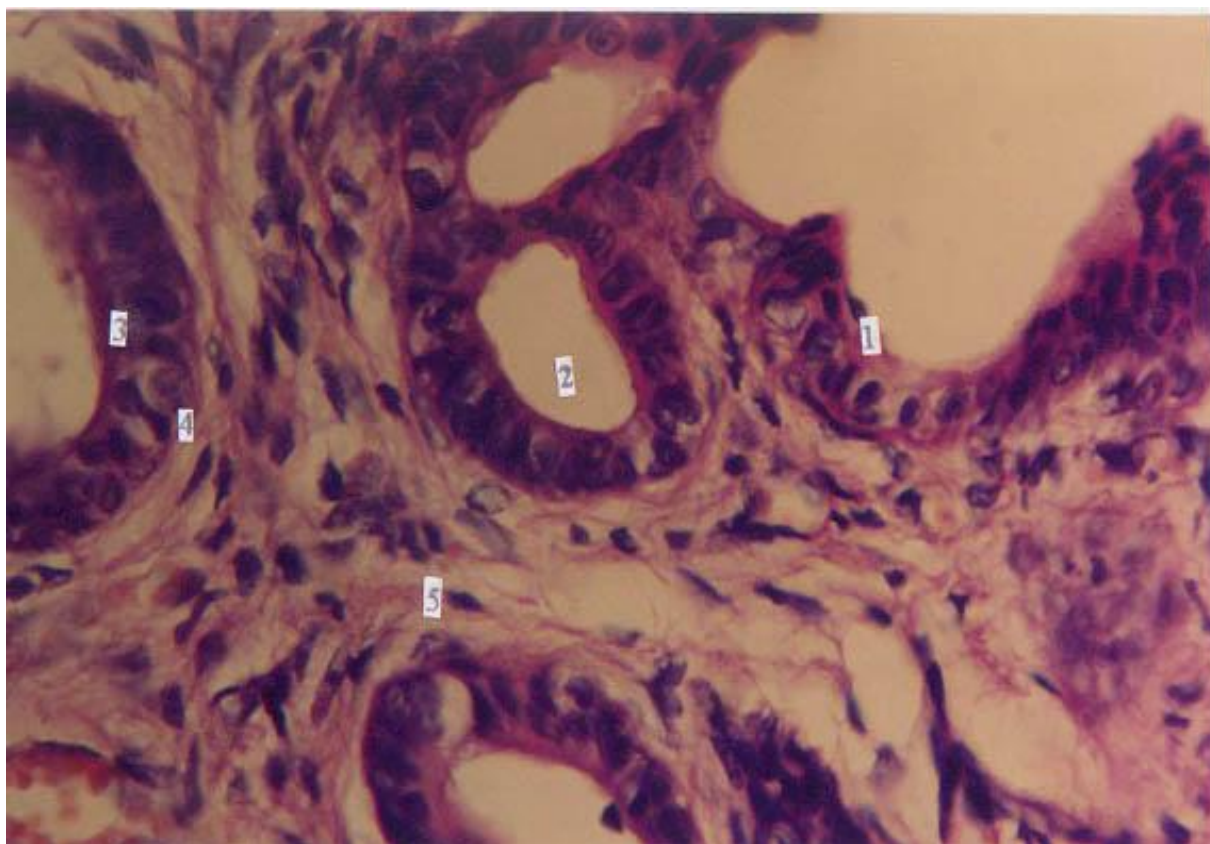
У цитоплазмі покривних епітеліоцитів визначалось зменшення вмісту мукоїдного секрету, яке супроводжувалось появою невеликих вакуолей. Ядра у клітинах зміщені до центру. У складі залоз відмічалася дистрофія і загибель парієтальних клітин. Дистрофічні зміни у головних клітинах супроводжувалися переважанням у складі шлункових залоз недиференційованих екзокриноцитів, які виявляли ознаки підвищеної секреторної активності. Вивідні протоки деяких залоз забивалися загиблими клітинами, лейкоцитами, відтік секрету порушувався, він накопичувався в просвіті залоз, утворюючи ретенційні кісти.

Застосування для корекції нітратної інтоксикації комплексу Фебіхолу, Кверцетину і Рослинної клітковини призводило до позитивних змін слизової оболонки шлунку. Відмічено помітне пригнічення альтеративних процесів у поверхневому епітелії. Клітинний склад залоз включав недиференційовані клітини (переважна більшість), але спостерігалася поява головних і парієтальних екзокриноцитів. Це свідчило про позитивну спрямованість процесів регенерації і формування пристосувально-компенсаторних явищ в слизовій оболонці.

У сполучній тканині визначалися клітини лейкоцитарного ряду  $5,1 \pm 1,1$  в полі зору при ( $p < 0,05$ ) відносно тварин, що не отримували корекцію, в деяких судинах – повнокрів'я, набряк навколо залозистих кінцевих відділів. Введення тваринам Фебіхолу і Кверцетину з метою корекції токсичного впливу нітрату натрію, зменшувало альтерацію слизової оболонки. Судинотропний ефект Кверцетину призводив до посилення притоку крові до поверхні шлунку. Поряд з цим на поверхні епітелію спостерігалися ерозії – ці явища в комплексі могли спричинити кровотечу.

Комплекс препаратів Фебіхол і Кверцетин поліпшував кровопостачання слизової оболонки шлунку, посилював регенераторні процеси, але не виключав безпосереднього токсичного впливу нітрату натрію на покривний епітелій. Кількість лейкоцитів в сполучній тканині становила  $7,4 \pm 0,8$  в полі зору при ( $p < 0,05$ ) відносно тварин, що не отримували корекцію. Власна пластинка слизової оболонки мала ознаки набряку з чітким відшаруванням епітеліальних залозистих комплексів від сполучно-тканинних

прошарків. Клітинний склад включав представників всіх типів клітин, характерних для залоз шлунку, але переважали недиференційовані клітини (рис. 3.4).



**Рис. 3.4. Слизова оболонка шлунку щура після хронічної інтоксикації нітратом натрію в дозі 0,5г/кг на протязі 3 місяців з наступною 1 місячною корекцією Фебіхолом, Клітковиною та Кверцетином. Вік 6 місяців. 3б × 400. Забарвлення гематоксилін – еозіном**

**Примітка.** 1 – поверхневий епітелій; 2 – просвіт залоз; 3 – головний екзокриноцит; 4 – парієтальна клітина; 5 – власна пластинка слизової оболонки шлунку.

Застосування препаратів Рослинної клітковини і Кверцетину викликало помітні позитивні зміни слизової оболонки. З боку поверхневого епітелію нами було відмічено підвищення слизоутворення і гіпертрофію мукоцитів. Клітинний склад залоз відповідав нормативу, але подекуди зустрічалися кінцеві відділи з переважанням недиференційованих екзокриноцитів.

Кількість клітин лімфоїдного ряду сягала  $6,2 \pm 0,8$  в полі зору при ( $p < 0,01$ ) відносно тварин, що не отримували корекцію. Судини слизової оболонки помірно розширені, набряки локальні, переважно навколо дна залоз. Ця композиція препаратів для корекції токсичного впливу нітрату натрію на шлунок викликала помітні позитивні зміни. Рослинна клітковина зменшувала прямий пошкоджуючий ефект і давала змогу епітелію налагодити адекватну регенерацію. Судинотропний ефект Кверцетину поліпшував кровопостачання, сприяв епітелізації і зменшував ексудативні прояви гастриту.

Таким чином, для відновлення стінки шлунку після пошкоджуючої дії нітратів найбільш ефективним є поєднання Рослинної клітковини, Кверцетину та Фебіхолу. Вони мають позитивний вплив як на поверхневий епітелій слизової оболонки шлунку, так і забезпечують адекватне кровопостачання.

**3.1.3. Морфологічні порушення у дванадцятипалій кишці при хронічній нітратній інтоксикації у щурів та ефективність методів корекції.** Участь дванадцятипалої кишки у процесі перетравлення і всмоктування їжі призводило до її ушкодження прямою дією нітрату натрію і опосередкованим впливом тканинної гіпоксії внаслідок метгемоглобінемії. Основною структурно-функціональною одиницею дванадцятипалої кишки є система крипта-ворсинка. Секреторний апарат крипт забезпечував, разом з секретами підшлункової залози і печінки, перетравлення хімусу.

Облямовані епітеліоцити ворсинок виконували функцію всмоктування поживних речовин. Окрім епітеліоцитів у складі епітелію ворсинок, зустрічалися мукоцити. У власній пластинці слизової оболонки розміщена сполучна тканина, в якій проходили кровоносні та лімфатичні судини. Клітинний склад крипт більш різноманітний. Тут визначалися мукоцити, недиференційовані епітеліоцити, клітини з ацидофільними гранулами, кишкові ендокриноцити. Навколо крипт розміщена сполучна тканина слизової оболонки з судинами і нервовими закінченнями.

Хронічна нітратна інтоксикація викликала альтерацію слизової оболонки з виникненням запалення і порушення кровопостачання внаслідок тканинної гіпоксії. З боку ворсинок визначалися дистрофічні зміни у вигляді зникнення облямівки, появи зернистості в цитоплазмі, хромофобних ядер, злуцнення окремих епітеліоцитів і цілих їх ділянок. У складі епітелію з'явилася велика кількість мукоцитів. У підслизовому шарі визначалося повнокрів'я, набряк.

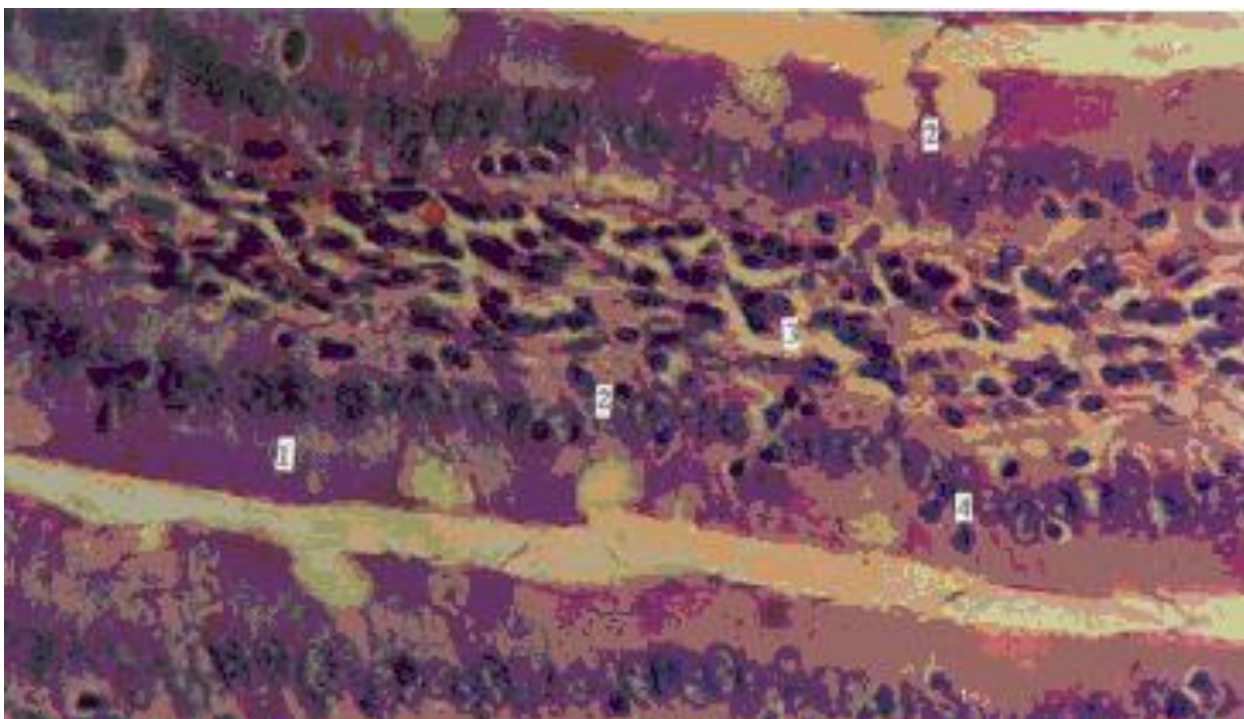
Між волокнами колагену візуалізувалися лімфоцити  $16,2 \pm 1,2$  в полі зору проти контролю  $2,5 \pm 0,4$  в полі зору при ( $p < 0,05$ ) і поодинокі макрофаги. У цих ділянках клітинний склад крипт був представлений переважно недиференційованими клітинами. Ділянки периваскулярного набряку на фоні спазмованих судин чергувалися із зонами різко розширених, заповнених кров'ю, масованою лейкоцитарною інфільтрацією. У просвіті венул визначалися тромби.

Введення щурам комплексу препаратів, дія яких спрямована на зменшення всмоктування токсичних сполук (Рослинна клітковина), поліпшення стану судинної стінки і репаративних властивостей (Кверцетин), стимуляції холеретичної функції (Фебіхол), призводило до відновлення епітеліоцитів із щіточковою облямівкою в складі ворсинок, кількість мукоцитів дещо знизилась, хоча вони виявляли ще морфологічні ознаки посилення секреторної активності.

Використання двох препаратів – Фебіхолу і Кверцетину з метою запобігання токсичної дії нітрату натрію і його метаболітів на стінку дванадцятипалої кишки поліпшило стан мікроциркуляторного русла і перетравлення хімусу, але безпосередній вплив нітрату на слизову оболонку залишився. Вивчення стану ворсинок дозволяє стверджувати, що найбільше були ушкоджені апікальні відділи: відновлення облямованості не спостерігалось, епітеліоцити з ознаками дистрофії, судини розширені, подекуди з явищами стазу і повнокрів'я. У базальних відділах ворсинок переважна кількість клітин представлена мукоцитами, оточуюча сполучна тканина і епітелій містили чисельні лімфоцити і макрофаги. Просвіт крипт розширений, переповнений секретом. У підслизовій пластинці між кінцевими відділами складних

дуоденальних залоз локалізувалися судини з переповненим кров'ю просвітом, потовщеною оболонкою, скупченнями лейкоцитів у сполучній тканині  $13,5 \pm 1,4$  в полі зору при ( $p < 0,01$ ) відносно тварин, що не отримували корекцію.

Судини ворсинок характеризувалися звивистим ходом. Власна пластинка інфільтрована значно менше лімфоцитами  $7,4 \pm 0,8$  в полі зору відносно тварин, що не отримували корекцію ( $p < 0,05$ ), які також визначалися у складі епітеліального шару. В епітелії крипт відмічалось деяке збільшення вмісту мукоцитів цитоплазма яких переповнена слизовим секретом. Судини навколо залоз повнокрівні. У сполучній тканині розташовувалися поодинокі лімфоцити і макрофаги (рис. 3.5).



**Рис. 3.5. Ворсинка дванадцятипалої кишки щура дослідної групи після хронічної інтоксикації нітратом натрію в дозі 0,5г/кг на протязі 3 місяців з наступною 1 місячною корекцією Фебіхолом, Клітковиною та Кверцетином. Вік 6 місяців.  $3 \times 400$ . Забарвлення гематоксилін – еозіном**

**Примітка.** 1 – облямовані клітини; 2 – мукоцити; 3 – строма ворсинки; 4 – лейкоцити.

У групі тварин, що отримувала Кверцетин і Рослинну клітковину для ліквідації патологічних змін у дванадцятипалій кишці внаслідок хронічної нітратної інтоксикації,

нами визначено підвищення відновлювальних процесів з боку облямованих епітеліальних клітин. На відміну від тварин контрольної групи, висота їх не є рівномірною, визначалися зони “западання”. Кількість мукоцитів була незначна, оптична щільність секрету підвищена. Судини ворсинок із ознаками повнокрів'я, в стромі навколо капілярів визначалися поодинокі лімфоцити. У криптах виявлялися зони посилення регенерації, поряд з ними спостерігалися скупчення бокаловидних екзокриноцитів. Сполучна тканина власної пластинки без ознак набряку, лейкоцити за кордонами судин  $7,6 \pm 0,4$  в полі зору при ( $p < 0,05$ ) відносно тварин, що не отримували корекцію, а також у криптах нами були визначені сегментоядерні гранулоцити.

Таким чином, підсумовуючи дані морфологічного дослідження тканин печінки, жовчної протоки, шлунку, 12-палої кишки білих щурів, яким після хронічної нітратної інтоксикації, проводили корекцію порушень органів травлення були оптимальні результати отримані нами при поєднанні препаратів Фебіхол, Рослинна клітковина, Кверцетин та комбінації тільки Рослинної клітковини і Кверцетину.

### **3.2. Корекція антиоксидантного захисту в досліджуваних білих щурів**

У літературі описана негативна дія нітратів на стан перекисного окислення ліпідів та систему антиоксидантного захисту експериментальних тварин [63, 92, 171]. Але з метою підбору схеми комплексної реабілітації органів травлення та поєднання захисного ефекту антиоксидантної терапії при довготривалому надлишковому надходженні нітратів до організму, було проведено дослідження на білих щурах лінії Вістар.

В інтактних тварин спостерігалось напруження перекисного окислення ліпідів, про що говорив підвищений рівень малонового діальдегіду (МДА), що певно було зв'язано з холодною порою року проведення експерименту. Але рівень антиоксидантного захисту – СОД, каталазного індексу та церулоплазміну залишались досить високими.

У тварин, що на протязі трьох місяців отримували нітрат натрію в дозі 500мг/кг

(підгрупа Д1), спостерігалось одночасне зниження в 2 рази супероксиддисмутази (СОД) та у 0,5 рази церулоплазміну, що може бути пояснено виникненням активних форм кисню з мітохондріальним окисленням. Концентрація МДА-О в підгрупі Д1 до інкубації мала високі показники, але була дещо нижчою за інтактну групу, що виглядає, як загальне пригнічення організму. Концентрація МДА-1,5 після інкубації в прооксидантному залізоаскорбінатному буферному розчині підвищувалась, що вказувало на посилення процесів пероксидації.

Таким чином, зниження СОД, церулоплазміну та приріст МДА після інкубації свідчать про виснаження антиоксидантно потенціалу. Враховуючи, те що супероксиддисмутаза (СОД) є ключовим ферментом в механізмі дії антиоксидантного захисту, який каталізує процес дисмутації супероксидних радикалів, підвищення її у 1,5 рази при проведенні корекції Клітковиною, Кверцетином, Фебіхолом (підгрупа 2) в порівнянні з підгрупою 1 доводить про підвищення адаптаційно-захисних сил. У підгрупі 3, що після затравки отримувала тільки Фебіхол та Кверцетин, покращення процесів антиоксидантного захисту було найнижчим. У щурів, які отримували сорбент Рослинну клітковину та Кверцетин (підгрупа 4) показники були на 2 місці після даних підгрупи 2.

Аналізуючи терапевтичний ефект різного поєднання препаратів Рослинна клітковина, Фебіхол, Кверцетин у щурів після хронічної нітратної інтоксикації, у залежності від статі було помічено, що краще корекції піддавались самки. У них було відмічено достовірну динаміку нормалізації показників антиоксидантного захисту – СОД і перекисного окислення МДА-О до інкубації та приросту МДА, що дає змогу говорити про меншу чутливість до хронічного нітратного навантаження та кращі адаптаційні механізми організму.

Аналіз ступеню ефективності терапії (Рослинна клітковина, Кверцетин, Фебіхол) на показниках ПОЛ в залежності від статі було проведено з використанням значення t-критерію [142]. Середнє арифметичне значення t-критерію дозволяє дати оцінку терапевтичного ефекту як у відношенні оксидантних, так і антиоксидантних механізмів (табл.3.1, табл. 3.2 та рис.3.6, рис. 3.7 ).

Таблиця 3.1

Порівняння біохімічного аналізу крові щурів, що отримували різне поєднання препаратів корекції (Клітковина, Кверцетин, Фебіхол) після ХНІ

Показники крові	Показники статистики	Підгрупа Д1 (n=10) без корекції ХНІ	Підгрупа Д2 (n=10)	Підгрупа Д3 (n=9)	Підгрупа Д4 (n=9)	Інтактна група (n=12)
СОД, (ум. од)	M±m	0,37±0,01	0,58±0,01***	0,45±0,01***	0,57±0,01***	0,71±0,02***
	СКВ	0,04	0,04	0,03	0,04	0,07
Каталазний індекс	M±m	1,13±0,08	1,31±0,11	1,1±0,12	1,39±0,11	1,07±0,04
	СКВ	0,24	0,35	0,36	0,3	0,15
МДА-0; мкмоль/л	M±m	4,98±0,98	4,21±0,23	4,63±0,49	4,76±0,6	7,74±1,1
	СКВ	3,06	0,74	1,47	1,79	3,97
МДА-1,5; мкмоль/л	M±m	8,53±1,15	8,77±0,65	7,1±0,86	11,59±2,3	18±2,2*
	СКВ	3,64	2,04	2,59	7	8,07
Приріст МДА	M±m	1,86±0,16	2,12±0,14	1,52±0,1	2,62±0,58	2,39±0,19**
	СКВ	0,52	0,45	0,3	1,74	0,7
Церулоплазмін мг/л	M±m	257±17,3	289±13,34	247±10,9	254±7,1	326,4±13,9*
	СКВ	54,56	42,17	32,6	21,2	50,3

Примітка. \* – p<0,05; \*\* – p<0,01 ;\*\*\* – p<0,001 – відносно підгрупи Д1.



Таблиця 3.2

Порівняння результатів біохімічного аналізу крові щурів у залежності від статі, які отримували корекцію (Клітковина, Кверцетин, Фебіхол) після ХНІ

Показники крові	Статистичні показники	Дослідна підгрупа Д1 (без корекції після ХНІ)		Дослідна підгрупа Д2 (з корекцією)	
		самці (n=5)	самки (n=5)	самці (n=5)	самки (n=5)
СОД, (ум. од)	M±m	0,35±0,02	0,37±0,02	0,56±0,03***	0,59± 0,04***
	СКВ	0,05	0,04	0,03	0,04
Каталазний індекс	M±m	1,02±0,09	1,2±0,01	1,42±0,41	1,2±0,3
	СКВ	0,24	0,2	0,41	0,3
МДА-0; мкмоль/л	M±m	4,23±0,98	5,7±1,6	4,57±0,21	3,84±0,39*
	СКВ	2,6	3,57	0,48	0,87
МДА-1,5; мкмоль/л	M±m	7,8±1,6	9,2±1,43	8,57±0,7	8,97±1,25
	СКВ	4,27	3,2	1,6	2,79
Приріст МДА, мкмоль/л	M±m	1,89±0,22	1,8±0,2	1,89±0,23	2,34±0,13*
	СКВ	0,58	0,5	0,52	0,28
Церулоплазмін мг/л	M±m	205,4±15,6	320±43,95	252±8,98*	325±6,16
	СКВ	41,2	98,28	20,08	13,77

Примітка. \* – p<0,05; \*\* – p<0,01 ;\*\*\* – p<0,001 – відносно підгрупи Д1.

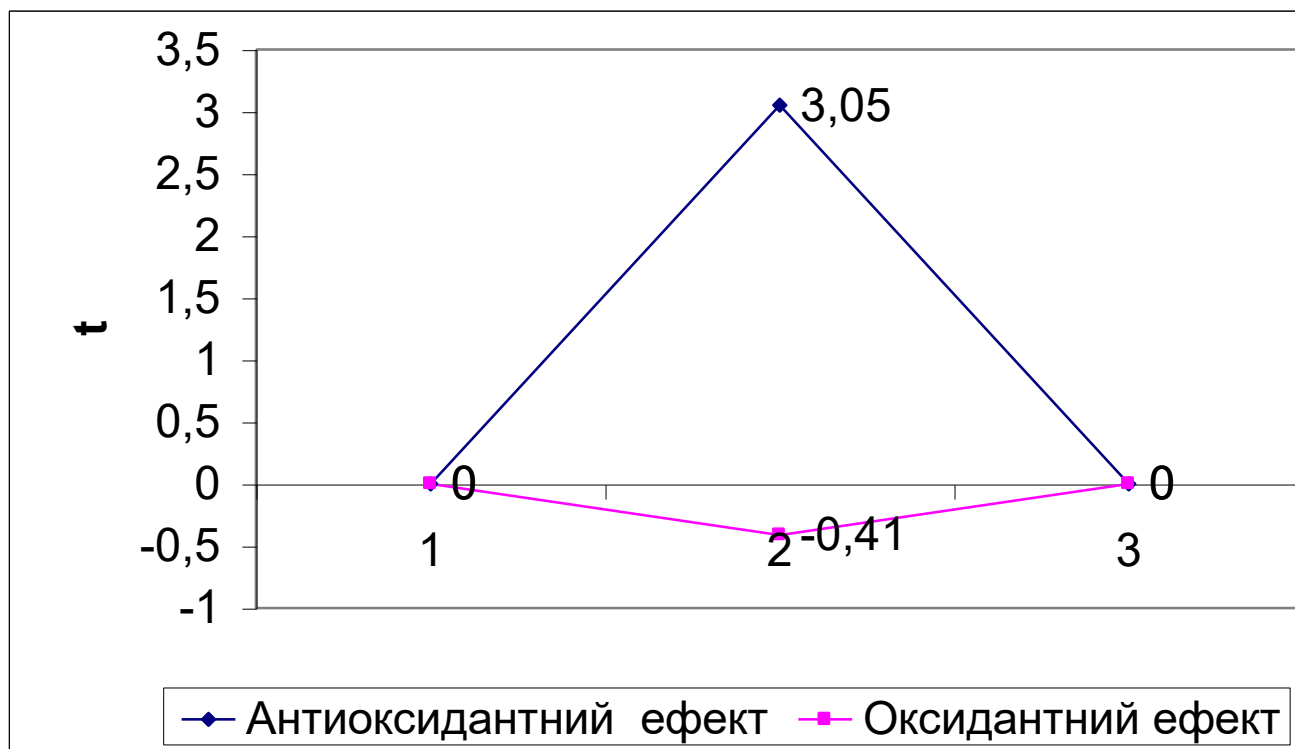


Рис. 3.6. Комплексна оцінка (t) ефективності терапії (Рослинна клітковина, Фебіхол, Кверцетин) у самців після хронічної нітратної інтоксикації

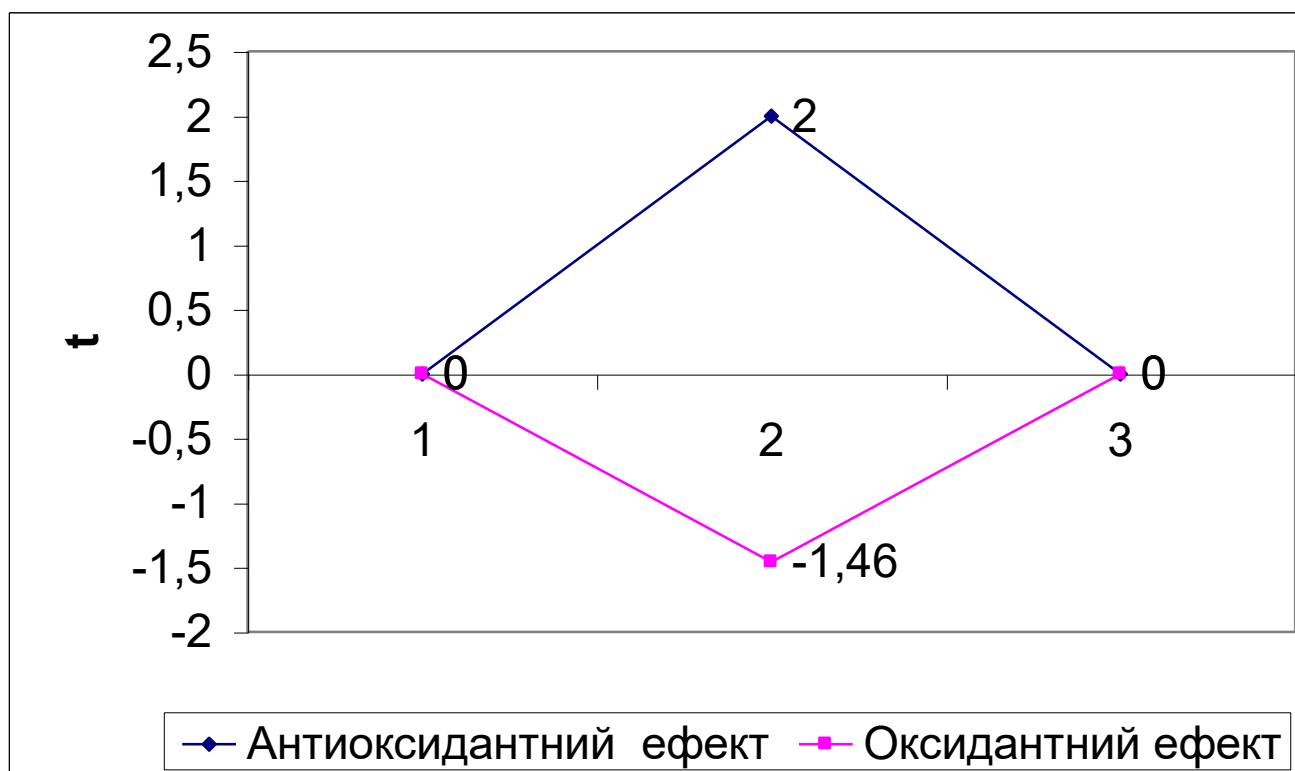


Рис. 3.7. Комплексна оцінка (t) ефективності терапії (Рослинна клітковина, Фебіхол, Кверцетин) у самок після хронічної нітратної інтоксикації

Примітка.  $t=1,96$ ;  $p<0,05$ .

Згідно представлених даних видно, що у самців виявлено вищий показник антиоксидантного ефекту ( $t=3,05$ ;  $p<0,01$ ) у порівнянні з самками ( $t=2,0$ ;  $p<0,05$ ). Зіставляючи показники оксидантних процесів, було відмічено перевагу більше, ніж у 3 рази в самок ( $t=1,46$ ) при порівнянні з самцями ( $t=0,41$ ), але середнє значення  $t$ -критерію не досягало рівня достовірності ( $t=1,96$ ;  $p<0,05$ ). Але з табл. 3.2 видно, що у самців по досліджуваних параметрах не виявлено достовірної різниці від підгрупи Д1, тоді ж як у самок ми відмічали достовірні відмінності по двом показникам з трьох досліджуваних ( $p<0,05$ ). Оцінюючи дані показників антиоксидантного захисту, найбільш інтенсивну активацію антиоксидантного потенціалу (СОД та церуплазміну) та обмеження перекисного окислення ліпідів, ми відмічали у групі тварин, що після 3-х місячної нітратної затравки, отримували Фебіхол, Кверцетин і Клітковину (підгрупа 2).

Таким чином, комплексний аналіз ефективності терапевтичної схеми корекції виявив розбіжності в залежності від статі тварин, які полягають у тому, що в самців має місце не збалансований антиоксидантний ефект, тоді ж як у самок спостерігалось збалансування впливу на обидва механізми ПОЛ, проте з деяким домінуванням антиоксидантного захисту.

### **Матеріали 3 розділу опубліковані в роботах:**

- Пікуль К.В., Єрошенко Г.А. Патологія органів травлення у дітей в умовах нітратного навантаження та її корекція // Вісник УМСА. Актуальні проблеми сучасної медицини. – Полтава, 2003. – Т. 3, № 1. – Вип. № 2 (6).– С. 58-61. (Особистий внесок автора складає 75% – проведення експерименту, збір матеріалу, статистична обробка даних, участь у підготовці до друку);
- Патент №63447А України. Спосіб корекції організму при хронічному накопиченні оксиду азоту / Пікуль К.В., Траверсе Г.М. – № 2003043579; заявл. 21.04.2003; опубл. 15.01.2004, бюл. – № 1. – 4 с. (Особистий внесок автора складає 75% – збір матеріалу, участь у підготовці до друку).

## РОЗДІЛ 4

**ПОРУШЕННЯ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПОСТІЙНО  
МЕШКАЛИ НА НІТРАТНО-ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЯХ**

Враховуючи отримані нами дані експериментального дослідження, зокрема альтеративні, ексудативні і проліферативні зміни у шлунку тварин, дистрофічні зміни ворсинок 12-палої кишки, набряк паренхіми печінки, дистрофічні процеси в центрі часточок, розростання навкруги сполучної тканини, ділятацію та гіпотонію жовчних протоків під впливом нітрату натрію та ґрунтуючись на літературних джерелах, можна зробити висновок, що найбільш вразливою до дії нітратів у дітей є система травлення. Вище наведене обумовило необхідність дослідити поширеність захворювань ШКТ у дітей, що мешкають на території з надлишком нітратів. Для вивчення частоти захворюваності по органах травлення ми проаналізували два райони Полтавської області. Хорольський район було обрано тому, що він протягом останніх років, згідно статистичних даних обласної СЕС, входив в п'ятірку найзабрудненіших нітратами районів області. Для порівняння було обрано місто Миргород, де діти вживають воду із центрального водопроводу (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Порівняння захворюваності по органах травлення дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

<b>Роки</b>	<b>Статистичні показники</b>	<b>Основна група (Хорольський район)</b>	<b>Група порівняння (м. Миргород)</b>
1999 рік	абс.	515 (n=7577)	175 (n=8290)
	%	6,69%*	2,1%
	ДІ	6,1-7,3	1,8-2,4
2000 рік	абс.	511 (n=7278)	202 (n=7902)
	%	7,02%*	2,86%
	ДІ	7,01-7,02	2,1-2,7
2002 рік	абс.	576 (n=6545)	312 (n=6965)
	%	8,8%*	4,47%
	ДІ	8,73-8,87	4,01-4,99

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$  – вірогідність відносно групи порівняння.

Таким чином, при порівнянні поширення захворюваності по органах травлення за статистичними даними у всього дитячого населення в нітратно-забрудненому районі за 1999-2002 роки, відмічено перевагу в 2 рази відносно дітей, які проживають в екологічно чистому місці з централізованим водопостачанням. Серед нозологій з хронічним перебігом основну частку складав гастрит (ГД), а також функціональні порушення жовчовивідної системи (ДЖВШ).

#### **4.1. Ретроспективний аналіз порушень органів травлення у дітей**

Патологія органів травлення займає значне місце в структурі дитячої соматичної захворюваності. Показник хронічних захворювань травної системи у дітей України становить понад 100 на 1000 дітей [145]. Враховуючи отримані нами статистичні дані, ми вважали за доцільне проаналізувати особливості порушень органів травлення у дітей, які постійно мешкали на нітратно-забрудненій території і вживали воду та овочі з підвищеним вмістом нітратів [146-150]. Для цього був проведений ретроспективний аналіз історій 42 дітей, мешканців нітратно-забрудненого району, що лікувались на базі гастроентерологічного відділення обласної дитячої лікарні з 1997 по 2002 рр.

У цих дітей, спираючись на детальне об'єктивне та лабораторно-інструментальне обстеження, зокрема біохімічний аналіз крові, УЗД черевної порожнини з визначенням ПРФ жовчного міхура, дуоденальне зондування, фіброгастроудоденоскопію, інтрагастральну рН-метрію, копрологічне дослідження, діагностовано лікарем-гастроентерологом хронічний гастрит (гастроудоденіт) та функціональні розлади жовчовивідної системи (дискінезію жовчовивідних шляхів) та проведено порівняння з аналогічною патологією у тих, що проживали в екологічно чистому місці (n=43). Для підтвердження нітратного навантаження організму в дітей з нітратно-забрудненої території, що ввійшли до основної групи (n=20) і які лікувались у гастроентерологічному відділенні, або були обстежені гастроентерологом ПОДКЛ, виявлено позитивний результат при скринінговому

дослідженні сечі на вміст нітратів та підвищений рівень нітратів у воді індивідуальних шахтних колодязів.

Досліджуючи історії хвороб дітей основної групи, які лікувались у гастроентерологічному відділенні, було констатовано вірогідну меншу поширеність хронічного гастриту та гастродуоденіту зі збереженою кислотністю, ніж у дітей групи порівняння. Було визначено тенденцію до збільшення хронічного гастриту, гастродуоденіту зі зниженою кислотоутворюючою функцією у 27,5% (11) дітей, які мешкали у нітратно-забрудненому районі проти 16,3% (7) дітей, що проживали в екологічно сприятливому районі ( $p > 0,05$ ) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Структура гастритів (ГД) у дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Структура хронічних гастритів (ГД)	Показники	Основна група			Група порівняння		
		хлопці n=20	дівчата n=20	всього n=40	хлопці n=19	дівчата n=24	всього n=43
Хронічний гастрит (ГД) зі збереженою кислотоутворюючою функцією	абс.	1	5	6	11	5	16
	%	5%***	25%	15%*	57,9%	20,8%	37,2%
	Ді	4,02-5,98	27,2-22,8	13,8-16,2	54,5-61,4	19,1-22,6	35,4-39,01
Хронічний гастрит (ГД) зі зниженою кислотоутворюючою функцією	абс.	6	5	11	1	6	7
	%	30%*	25%	27,5%	5,3%	25%	16,3%
	Ді	27,6-32,4	22,8-27,2	25,9-29,1	4,3-6,3	23-27,1	15,09-17,5
Хронічний гастрит (ГД) з підвищеною кислотоутворюючою функцією	абс.	13	10	23	7	13	20
	%	65%	50%	57,5%	36,8%	54,2%	46,5%
	Ді	61,5-68,5	46,9-53,09	55,2-59,8	34,1-39,5	51,3-57,2	44,5-48,5

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно групи порівняння.

Необхідно зазначити, що у хлопців основної групи гастрит, гастродуоденіт зі зниженою кислотоутворюючою функцією мав місце частіше у 5,7 рази, ніж у групі порівняння ( $p < 0,05$ ) Отримані дані про тенденцію схильності серед хлопців до хронічного гастриту та гастродуоденіту зі зниженою кислотоутворюючою функцією можна пояснити нашими експериментальними дослідженнями, які свідчили про проліферативні та деструктивні зміни слизової оболонки шлунку деяких тварин із напевно порушеними компенсаторними механізмами організму, що супроводжувалось підвищеним слизоутворенням, а вивідні протоки шлункових залоз були забиті відмерлими клітинами, що знижувало їх здатність до виділення соляної кислоти.

Переважає гастрит з підвищеною кислотоутворюючою функцією у дітей основної групи можна пояснити тим, що частина процесів всмоктування (60-70 %) нітратів відбувається у залозистій частині слизової оболонки тіла шлунку, що призводить до формування хронічних гастритів з підвищеним секретотворенням на початкових етапах при достатньо виражених компенсаторно-приспособлювальних механізмах організму, що можна підтвердити і нашими експериментальними дослідженнями [18].

У дитячому віці переважає поверхневий гастрит антрального відділу, для якого характерна підвищена кислотоутворююча функція [87, 89, 110], що спостерігалось у досліджуваних групах. Серед основної групи, згідно даних фіброгастродуоденоскопії в 2,5% (1) спостерігався хронічний гіпертрофічний зернистий гастрит, тоді ж як у групі порівняння такої патології ми не виявили. Поєднання хронічного гастриту та дуоденіту ми спостерігали в 50% (20) дітей основної групи проти 44,2% (19) групи порівняння, що статистичних розбіжностей не мало. Але ми виявили поєднання хронічного гастриту з ерозивним бульбітом у 2,5% (1) основної групи, тоді ж як у групі порівняння такої патології не було.

Аналіз поширеності та структури функціональних порушень жовчовивідних шляхів (ДЖВШ) у обстежених дітей виявив такі зміни: статистично частіше у дітей основної групи стрічалися ДЖВШ по гіпокінетичному гіпотонічному типу, ніж у дітей групи порівняння, серед яких найчастіше мали місце ДЖВШ по

гіпокінетичному гіпертонічному типу. Таке поширення ДЖВШ по гіпокінетичному та гіпотонічному типу у дітей основної групи можна пояснити нашими експериментальними даними, зокрема ділятацією та гіпотонією жовчних протоків. Необхідно зазначити, що дана патологія частіше зустрічається у дівчат основної групи, ніж у хлопців (табл.4.3).

Таблиця 4.3

*Структура ДЖВШ у залежності від статті дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості*

Структура ДЖВШ	Статистичні показники	Основна група			Група порівняння		
		хлопці n=22	дівчата n=20	всього n=42	хлопці n=20	дівчата n=23	всього n=43
ДЖВШ по гіпокінетичному гіпотонічному типу	абс.	12	13	25	5	5	10
	%	54,5%	65%**	59,5%**	26,3%	20,8%	23,3%
	ДІ	51,4- 57,6	61,5- 68,5	57,2- 61,8	24,1- 28,6	18,9- 22,7	21,9- 24,7
ДЖВШ по гіпокінетичному гіпертонічному типу	абс.	9	4	13	14	13	27
	%	40,9%*	20%*	31%**	73,7%	54,2%	60,5%
	ДІ	38,2- 43,6	18,04- 21,9	29,3- 32,7	69,9- 77,5	51,2- 57,2	58,2- 62,8
ДЖВШ по гіперкінетичному гіпотонічному типу	абс.	1	3	4	0	7	7
	%	4,6%	15%	9,5%	0	29,2%	16,2%
	ДІ	3,7- 5,5	13,3- 16,7	8,7- 10,4	0	27,1- 31,4	15,1- 17,4

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  – відносно групи порівняння.

При проведенні аналізу поширеності патології жовчовивідних шляхів при розподілі за віком, було встановлено, що збільшення вивчаємих функціональних розладів спостерігалось у віці від 13 до 16 років у обох досліджуваних групах. Але у підлітків основної групи у 3 рази частіше стрічалася дискінезія жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу за рахунок слабого скорочення



стінок жовчного міхура проти дітей групи порівняння ( $p < 0,01$ ). У дітей пубертатного періоду групи порівняння в 2,8 разів більше випадків дискінезій жовчовивідних шляхів було відмічено поєднання гіпертонічного та гіпокінетичного типів відносно основної групи ( $p < 0,01$ ).

Детальна порівняльна характеристика дискінезій жовчовивідних шляхів у досліджуваних групах представлено в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

*Структура ДЖВШ у залежності від віку дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості*

Структура ДЖВШ	Статистичні показники	Основна група			Група порівняння		
		7-12 р. n=18	13-16 р. n=24	всього n=42	7-12 р. n=19	13-16 р. n=24	всього n=43
ДЖВШ по гіпокінетичному гіпотонічному типу	абс.	10	15	25	5	5	10
	%	55,6%	62,5%**	59,5%***	26,3%	20,8%	23,3%
	ДІ	52,2- 59,1	59,3- 65,6	57,2- 61,8	24,1- 28,6	19,1- 22,6	21,8- 24,7
ДЖВШ по гіпокінетичному гіпертонічному типу	абс.	7	6	13	9	17	27
	%	38,9%	25%***	31%**	47,4%	70,8%	60,5%
	ДІ	36,02- 41,8	23- 27,1	29,1-32,7	44,3- 50,5	67,4- 74,2	58,2- 62,8
ДЖВШ по гіперкінетичному гіпотонічному типу	абс.	4	1	4	5	2	7
	%	9,5%	5,5%	9,5%	26,3%	8,4%	16,2%
	ДІ	8,08- 10,9	4,6- 6,4	8,6- 10,4	24,1- 28,6	7,2- 9,6	15,1- 17,4

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно групи порівняння.

Нітрати викликають пошкодуючу дію в клітинах печінки, порушуючи ферментативну та дезінтоксикаційну функції, впливають на гепатобіліарну систему [82]. Чим молодшого віку дитина, тим більш функціонально незрілою є механізми жовчовиділення і жовчоутворення, у результаті цього до дискінезії можуть призвести часті інфекції чи токсини, зокрема нітрати [86].

При оцінці рухової функції жовчного міхура при ультразвуковому обстеженні, використовували показник рухової функції (ПРФ), який у здорових дітей рівний 0,59-0,75 [84, 151]. Результати табл. 4.5 свідчать, що у основній групі спостерігалася більш слабка скорочувальна функція жовчного міхура (ПРФ нижче 0,59), ніж у групи порівняння у 1,8 рази.

Таблиця 4.5

**Порівняння ПРФ жовчного міхура у дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

ПРФ	Статистичні показники	Основна група			Група порівняння		
		хлопці n=22	дівчата n=20	всього n=42	хлопці n=19	дівчата n=23	всього n=43
0,59-0,75	абс.	8	11	19	8	2	10
	%	36,4%	55%***	45,2%**	42,1%	8,3%	23,3%
	ДІ	33,9-38,9	51,8-58,2	43,2-47,2	39,2-49,9	7,1-9,5	21,9-24,7
Нижче 0,59	абс.	7	4	11	1	7	8
	%	31,8%**	20%	26,2%	5,3%	29,2%	18,6%
	ДІ	29,4-34,2	18,04-21,9	24,7-27,7	4,3-6,3	27,1-31,4	17,3-20,1
Вище 0,75	абс.	7	5	12	10	15	2
	%	31,8%	25%**	28,6%*	52,6%	62,5%	58,1%
	ДІ	29,4-34,2	22,8-27,2	27,1-30,2	49,3-55,8	59,3-65,7	55,8-60,4

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно групи порівняння.

Виведення нітратів з організму частково із жовчю призводить до гіпотонії жовчовивідних шляхів, так як  $\text{NO}^-$  викликає зниження тонуусу м'язового шару жовчних шляхів [86], що впливає на моторику виділення жовчі.

Неодхідно зазначити, що у хлопців основної групи ПРФ нижче 0,59 спостерігали у 6 разів більше проти дітей групи порівняння з вірогідністю ( $p < 0,01$ ). Серед дівчат з нітратно-забрудненої місцевості у 6,6 разів менше відмічався показник від 0,59-0,75 проти школярок з екологічно чистої території ( $p < 0,001$ ). Статистичну вірогідність спостерігали у перевазі зі сторони групи порівняння у дівчат за показником ПРФ вище 0,75 – який склав у 2,5 разів більше відносно основної групи ( $p < 0,01$ ).

Аналізуючи середнє значення показника рухової функції жовчного міхура встановлено, що серед дітей у віці від 7 до 12 років він складає у основній –  $0,7 \pm 0,04$  (СКВ=0,17) проти  $0,8 \pm 0,04$  (СКВ=0,19) у групи порівняння ( $p < 0,05$ ). У підлітковому віці у дітей, які мешкали на нітратно-забрудненій території ПРФ становив  $0,64 \pm 0,03$  (СКВ=0,17) проти  $0,81 \pm 0,03$  (СКВ=0,15) школярів, що проживали в екологічно сприятливій місцевості відносно нітратів з вірогідністю ( $p < 0,05$ ).

Оскільки, діти основної групи постійно мешкали на території екологічно несприятливій відносно нітратів, спираючись на дані літератури[14, 21, 29], мали схильність до безсимптомної метгемоглобінемії, що певним чином відобразилось на рівні гемоглобіну крові. При порівнянні результатів загальноклінічного аналізу крові, яку досліджували у перший день обстеження у гастроентерологічному відділенні, було виявлено, що у дітей основної групи рівень гемоглобіну склав  $120,5 \pm 1,3$  (СКВ = 8,4)г/л проти  $129,9 \pm 1,62$  (СКВ = 10,8)г/л групи порівняння ( $p < 0,05$ ), що було в межах нормативу, але достовірно нижче у школярів із території, що мала надлишок нітратів. Вивчаємий показник становив у основній групі в хлопців  $119 \pm 1,17$  (СКВ = 5,5)г/л та у дівчат  $124,9 \pm 1,87$  (СКВ = 8,4)г/л відносно групи порівняння відповідно –  $130,8 \pm 2,48$  (СКВ = 10,8)г/л та  $131,3 \pm 1,92$  (СКВ = 9,2)г/л з вірогідністю ( $p < 0,05$ ).

Наводимо клінічний приклад дитини з основної групи – хвора С., 10 років, історія хвороби № 1416.

Скарги: на тупий біль у епігастрії, що виникав періодично, нудоту, головний біль, що турбував у другій половині дня.

Анамнез життя: дитина народилась від 2 вагітності фізіологічного пребігу, 2 термінових пологів з масою 3200г. Росла та розвивалась згідно віку. Перенесені захворювання – ГРВІ, вітряна віспа. Спадковість не обтяжена.

Анамнез хвороби: дівчинка хворіє на протязі 1 року, раніше не обстежувалась, не лікувалась. Погіршення стану відмічає на протязі 1 місяця.

Об'єктивно: АТ –90/60мм рт. ст., ЧСС-72 удари за хвилину, ЧД- 20 дихань за хвилину, зріст – 133см, вага – 27кг. Шкіра та слизові оболонки чисті, бліді. Периферичні лімфовузли не збільшені. При аускультатії – везикулярне дихання над

областю легень, ритм серця правильний, тони звучні. Язик обкладено білим нашаруванням, живіт м'який, болісний при поверхневій пальпації в епігастрії. Печінка на + 1см нижче реберної дуги. Селезінка, підшлункова залоза не збільшені, безболісні. Симптом Пастернацького негативний. Стул оформлений, 1 раз на добу.

Лабораторне та інструментальне обстеження:

Загальний аналіз крові: еритроцитів –  $3,5 \times 10^{12}/л$ , лейкоцитів –  $8 \times 10^9/л$ , Нв – 106 г/л, ШОЕ – 8мм/год.

Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін – 20мкмоль/л, АлАТ – 0,4ммоль/л, АсАТ – 0,2ммоль/л, діастаза – 28 одиниць, тимолова проба – 3,4 одиниці, холестерин – 4,7ммоль/л,  $\beta$ -ліпопротеїди – 52 одиниці, загальний білок – 75г/л.

Загальний аналіз сечі: світло-жовтого кольору, прозора, реакція-лужна, питома вага - 1006, білок, цукор, циліндри, солі – не виявлено; еритроцитів – 0-1 в полі зору; лейкоцитів – 1-2 в полі зору; епітелій – поодинокий перехідний; слиз-згідно нормативу.

Скринінгове дослідження сечі на нітрати: позитивний результат.

Рівень нітратів у питній колодязній воді: 178мг/дм<sup>3</sup>.

Копрологічне дослідження калу: сполучної тканини, неперетравленої клітковини, крохмалю, йодофільних бактерій, еритроцитів, лейкоцитів, епітелію не виявлено; м'язова тканина – перетравлена; нейтральний жир, мила – тіні; жирні кислоти – багато, слиз – у помірній кількості; найпростіших та яйця глистів не знайдено.

УЗД органів черевної порожнини: права доля печінки +1см нижче реберної дуги, ліва – +3см нижче мечеподібного відростка, структура однорідна, ехогенність помірна. Жовчний міхур овальний, стінки не ущільнені, ПРФ = 0,64. Уповільнене випорожнення жовчного міхура через слабку скорочуваність стінки.

Фіброгастродуоденоскопія: стравохід і кардія не змінені, у шлунку незначна кількість мутного секрету. Слизова оболонка шлунку яскраво розова, дванадцятипалої кишки без змін. Висновок – поверхневий гастрит.

Інтрагастральна рН-метрія: кислотоутворююча функція знижена, кислотонейтралізуюча – збережена.

Кардіоінтервалографія з клінортостатичною пробою: індекс Баєвського – 18,89 Од, ваготонія; нормативна реактивність.

Згідно даних анамнезу, об'єктивного статусу, результатів лабораторного та інструментального обстеження гастроентерологом виставлений діагноз: Хронічний гастрит зі зниженою кислотоутворюючою та збереженою кислотонейтралізуючою функцією. Дискінезія жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу. Вегетосудинна дисфункція по ваготонічному типу. Дефіцитна анемія 1 ступеню.

Таким чином, серед дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів, відмічалась підвищена захворюваність органів травлення, зокрема на хронічний гастрит (ГД) з підвищеною та з тенденцією до зниженої кислотоутворюючої функції та ДЖВШ по гіпотонічному гіпокінетичному типу.

#### **4.2. Реабілітація дітей із захворюваннями органів травлення, які проживали на нітратно-забруднених територіях**

У процесі власних експериментальних досліджень, проаналізувавши основні морфологічні зміни шлунку, 12-палої кишки, печінки та жовчних протоків і даних спостереження за дітьми, що мешкали на нітратно-забрудненій місцевості, спираючись на дані інших авторів, зроблено було висновок, що корекція порушень органів травлення у дітей при надлишковому надходженні нітратів, повинна відповідати наступним вимогам: зменшувати нітратне навантаження на організм дитини шляхом призначення сорбентів, захищати клітини печінки, мати холеретичну дію та володіти репаративними властивостями для слизової оболонки шлунку, дванадцятипалої кишки, бути рослинного походження [85, 149].

Основною метою наших заходів було обмеження надходження в організм нітратів з питною водою і продуктами харчування.

Звичайно, разом з батьками досліджуваних дітей, ми намагались досягти максимального виключення вживання дітьми питної води з підвищеним вмістом нітратів. Однак, за умови проживання на територіях з високим нітратним забрудненням підземних водоносних горизонтів і користування колодязною водою, це виявилось практично неможливо. Беручи до уваги цю обставину, ми врахували можливість і необхідність аліментарної профілактики метгемоглобінемії та зменшення нітратного навантаження на організм дитини.

З цією метою використовували рекомендації Горішної О.В., які були розроблені для дітей більш старшого віку. Враховуючи, що обстеження відбувалося весною, ми просили батьків дотримуватися наступних рекомендацій [151-153]:

- виключити з раціону харчування шпинат, салат-латук у будь-якому вигляді;
- обмежити вживання тепличних овочів – редиски, салату, кропу, петрушки, кольорової капусти, огірків та інш;
- виключити з раціону харчування: ковбасні вироби, копченості, консервовані продукти, які готуються з додаванням барвників, що містять нітрати;
- провести превентивне лікування, оскільки дана патологія прискорює перехід нітратів у більш токсичну форму – нітрити і тим самим поглиблює нітратне навантаження;
- включати в раціон харчування дітей продукти рослинного походження, які прискорюють виведення нітратів і нітритів з організму або здатні переводити нітрити в нетоксичні сполуки. Це, насамперед: часник, квасець, зелена цибуля, лимони та відвар золотого кореня.
- використовувати лікарські трави і рослини, як природні антиоксиданти – кропиву дводомну, подорожник, обліпиху, горіхи, насіння соняшника, плоди шипшини, горобини, кульбабу.
- обмежити вживання простих вуглеводів (кондитерські вироби з пшеничного борошна вищого ґатунку, цукор, цукерки) і компенсувати їх за рахунок натуральних вуглеводів (мед, овочі, фрукти, баштанні культури, сухофрукти);
- обмежити вживання тваринних жирів на 20% за рахунок розширення об'єму і асортименту рослинних жирів (оливкова, рапсова, лляна, соняшникова олії);

- для поліпшення евакуаторної та моторної функції шлунково-кишкового тракту рекомендували вживати сирі фрукти, ягоди, овочі та вироби з пшеничного борошна твердого помолу;
- для нормалізації мікробного спектру шлунково-кишкового тракту вводили в раціон біодобавки, які не тільки доповнюють кількість корисної мікрофлори, але і стимулюють вироблення власної мікрофлори кишківнику. До таких продуктів відносяться нові молочні вироби, живі йогурти, кисломолочний біфідум-бактерін, біфілакт, ряжанка, а також різноманітні вітамінізовані напої для дитячого харчування.

На сьогодні відомий спосіб корекції Кверцетином антиоксидантного захисту організму дітей, які постійно вживають воду з підвищеним вмістом нітратів [83]. Кверцетин, який представляє собою нову оригінальну лікарську форму біофлавоноїда кверцетина – Р-вітамінного засобу та яблучного пектину. Кверцетин має антиоксидантну дію, блокує вільні радикали як екзогенного, так і ендогенного походження, стабілізує клітинні мембрани, знижує проникливість капілярів та є, що дуже важливо, природним сорбентом. Кверцетин виробляє Борщагівський хімфармзавод (Україна, м.Київ) у порошках по 2г.

За даними літератури [83], при застосуванні Кверцетину у дітей шкільного віку, які постійно проживали на нітратно-забрудненій території і вживали воду з підвищеним вмістом нітратів, відбувалося підвищення рівню супероксиддисмутази і каталази – ферментів антиоксидантного захисту організму і тим самим покращувалися його антиоксидантні властивості. Але він не забезпечує повноцінної сорбції токсичних речовин, що утворюються при надходженні нітратів до організму та не достатньо ефективно покращує гепатопротекторну і холеретичну функцію біліарної системи, не нормалізує роботи шлунку [154].

Тому, для комплексної корекції було використано препарат Кверцетин та додатково призначено Фебіхол і Рослинну клітковину. Фебіхол – холеретик рослинного походження, основу якого складає куркума, яка збільшує об'єм виділення жовчі, м'яко скорочує жовчний міхур, захищає клітини від ушкодження, попереджує утворення холестеринових каменів, зменшує відчуття дискомфорту

[85]. Рослинна клітковина – природний сорбент, який крім поглинаючої та всмоктуючої дії посилює моторику шлунку, кишківнику, швидко евакуює харчові маси та виводить з організму калові камені та токсичні речовини, зокрема нітрати [155]. Дітям основної групи, які знаходились на диспансерному обліку з хронічним гастритом чи гастродуоденітом та дискінезії жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу у весняний період для планового диспансерного оздоровлення на протязі місяця препарати призначали у вікових терапевтичних дозах наступним чином: Фебіхол – 100мг (1 капсула) 2 рази на добу за 30 хвилин до їжі на протязі 10 днів, потім 1 капсула на добу до кінця курсу; Рослинна клітковина – 1 ч. ложка 3 рази на добу з йогуртом; Кверцетин – 0,5г 2 рази на добу [83, 85, 155].

За принцип відбору дітей, які знаходилися на диспансерному обліку з хворобами органів травлення (ХГ, ХГД) для проведення корекції ми брали наявність нітратів у сечі по скринінг-методу.

Групу порівняння склали діти з аналогічною патологією та позитивними результатами сечі при скринінговому дослідженні на вміст нітратів, яким для реабілітації порушень травлення було запропоновано аліментарну профілактику нітратного навантаження та призначено Кверцетин на протязі 1 місяця по 0,5г 2 рази на добу [83].

Основними скаргами в досліджуваних групах були нудота, гіркота у роті, неприємний запах з роту, явища дискомфорту в епігастрії та правому підребер'ї при не дотриманні дієти. З 17 обстежуваних дітей основної групи відмічали больовий синдром при погрішності у дієті – 58,8% (10).

При об'єктивному обстеженні виявлено: у всіх дітей мало місце біле нашарування кореня язика та тупа болісність у точці Кера. Розлади випорожнення (закрепи, проноси) були у – 35,2% (6) підлітків. При оцінці біохімічного аналізу крові в обстежуваних виявлено у 17,5% (3) підвищення рівня білірубину та лужної фосфатази.

Так, як ми відмічали поєднання хронічного гастриту чи гастродуоденіту та дискінезії жовчовивідних шляхів, після проведеної терапії мало місце покращення



процесів травлення, моторики жовчного міхура та його сфінктерів, функціонування шлунку, про що свідчать клінічні та лабораторні дані пролікованих дітей, які представлені в табл. 4.6.

Таблиця. 4.6

**Динаміка симптомів у дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів  
на фоні корекції порушень органів травлення**

Симптоми	Статистичні показники	До корекції (n=17)	Після корекції (n=17)	Через 6 місяців (n=17)
Скарги на зниження апетиту	абс.	14	0	2
	%	82,4	0***	11,7***
	ДІ	78,1-86,7	0	10,1-13,3
Блідість шкіри, периорбітальні тіні	абс.	8	1	2
	%	47,1	5,9***	11,7*
	ДІ	43,8-50,4	4,7-7,1	10,1-13,3
Нудота, неприємний запах з рота	абс.	15	1	3
	%	88,2	5,9***	17,6***
	ДІ	83,7-92,6	4,7-7,1	15,6-19,6
Розлади випорожнення	абс.	6	0	1
	%	35,3	0***	5,9*
	ДІ	32,5-38,1	0	4,7-7,1
Біль в епігастрії після погрішності у дієті	абс.	10	1	2
	%	58,8	5,9***	11,8*
	ДІ	55,2-62,4	4,7-7,1	10,1-13,3

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно результатів до корекції.

У групі порівняння достовірної динаміки при об'єктивному обстеженні органів травлення до та після корекції Кверцетином ми не відмічали, але блідість шкіри, периорбітальні тіні спостерігались в 4 рази менше, ніж до корекції ( $p < 0,05$ ). Аналіз сечі на вміст нітратів по скринінг-методу був негативний у групі порівняння у 8 дітей ( $p < 0,05$ ). Крім покращення клінічного стану обстежених дітей основної групи ми отримали зміни і в біохімічних показниках, що також підтверджує ефективність нашого методу реабілітації. Після курсу корекції на час огляду хворі основної групи скарг не пред'являли, легка болісність у епігастрії при погрішності у

діті залишилась у 5,88% (1) дитини ( $p < 0,001$ ), симптом Кера був негативний, нормалізувався характер випорожнень. Знизились до меж нормативу біохімічні показники крові (білірубін, лужна фосфатаза) у 17,5% (3) дітей, які мали підвищення їх рівня. Аналіз сечі на вміст нітратів по скринінг-методу був негативний у всієї групи.

На сьогодні одним із загально визнаних маркерів синдрому холестазу є лужна фосфатаза (ЛФ). Це відносно неспецифічний фермент, який бере участь у процесах транспорту фосфатів. У роботах вітчизняних вчених показано, що при хронічному нітратному навантаженні у дітей відмічалось значне підвищення кількості цього ферменту, що свідчило про порушення процесів жовчоутворення та відтоку жовчі. Виведення нітратів з організму з жовчю супроводжувалося холестазом, про що твердить гіркота і неприємний запах з рота, відсутність нападоподібного болю в епігастрії, правому підребер'ї і деяке підвищення лужної фосфатази. Після корекції у дітей ми отримали значне зменшення вмісту лужної фосфатази (табл.4.7).

Таблиця 4.7

**Характеристика показника лужної фосфатази у дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів, яким проводили корекцію**

Показник крові:	Статистичні показники	Досліджувана група	Результати аналізу до корекції (n=17)	Результати аналізу після корекції (n=17)
Лужна фосфатаза, (нмоль/л × с)	медіана	основна	1792*	1363
		порівняння	1752,15	1790,15

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$  – вірогідність відносно результатів до корекції.

Варто зауважити, що саме в печінці відбуваються багаточисленні перетворення ліпідів. Вона бере участь у обміні простих та складних ліпідів. У ній синтезуються ліпопротеїди і складні ліпіди, у першу чергу холестерин (до 90% загальної кількості). Холестеринсинтезуюча функція печінки достатньо стійка

навіть до різноманітних гострих пошкоджень органу. Також, велике значення певно має диссинергізм моторики стінки жовчного міхура та сфінктерів (власного і Одді) у взаємозв'язку з функціональними порушеннями печінки [82] при надлишковому надходженні нітратів з питною водою, що відображає підвищення білірубіну в частини дітей.

Нами проведено дослідження ще одного показника ліпідного обміну, який відіграє важливу роль у діагностиці його порушень – тригліцеридів. Вони беруть активну участь в обміні ліпідів, особливо, в транспорті жирних кислот (табл.4.8).

**Таблиця 4.8**

**Порівняння результатів холестерину та  $\beta$ -ліпопротеїдів крові у дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів, яким проводили корекцію**

Показник крові:	Статистичні показники	Досліджувана група	До корекції (n=17)	Після корекції (n=17)
Холестерин, (ммоль/л)	медіана	основна	3,9*	3,6
		порівняння	3,8	3,7
$\beta$ -ліпопротеїди, (Од)	медіана	основна	25*	22
		порівняння	24	24

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$  – вірогідність відносно результатів після корекції.

За даними Вельтицева Ю.Є., процес окислення холестерину може гальмуватися при кисневій недостатності [114]. Оскільки, за умов хронічного нітратного навантаження виникає змішана форма гіпоксії, то цілком можливе порушення обміну холестерину з даної причини.

Для підтвердження ефективності підбраної схеми реабілітації ми порівняли біохімічні показники крові у дітей, яким проводили корекцію відносно здорових школярів м.Полтава. Оскільки, забір крові у здорових дітей для обстеження проводився одномоментно натще і складав 5мл, то збільшувати об'єм з етичних міркувань, що відповідають вимогам Токійської та Женевської декларації Всесвітньої медичної асоціації та Міжнародним рекомендаціям по етичному контролю при проведенні медико-клінічних досліджень ми вважали не доцільно,

тому ми вивчили загальнопечінкові показники, які також характеризують ознаки цитолітичного синдрому.

Після проведеної корекції зменшилися біохімічні ознаки цитолітичного синдрому та значно наблизились до показників здорових дітей (табл.4.9).

Таблиця 4.9

**Порівняння біохімічних ознак цитолітичного синдрому в дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів, яким проводили корекцію**

Показники	Статистичні показники	Досліджувана група	До корекції (n=17)	Після корекції (n=17)	Здорові діти м.Полтава (n=22)
Загальний білірубін, (мкмоль/л)	медіана	основна	16,4*	14	10,3*
		порівняння	16,8	16,1	
АЛАТ, (ммоль/л)	медіана	основна	0,16	0,18	0,17
		порівняння	0,17	0,17	
АсАТ, (ммоль/л)	медіана	основна	0,12*	0,18	0,13*
		порівняння	0,16	0,15	

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$  – вірогідність між результатами до корекції та відносно групи порівняння.

Наводимо клінічний приклад: дівчина Н., 15 років.

Анамнез життя: народилась від 2 вагітності та 2 пологів фізіологічного перебігу з масою 3600г. Росла та розвивалась згідно віку. Перенесені захворювання- ГРВІ, краснуха. Спадковість по органам травлення не обтяжена, мама хворіє на сечокам'яну хворобу.

Анамнез захворювання: хворіє на протязі 4 років, лікувалась у гастроентерологічному відділенні ПОДКЛ, історія хвороби № 3868, куди поступала зі скаргами на біль у епігастрії, що з'являвся після їжі, відрижку “тухлим”.

Об'єктивне обстеження (органи травлення): шкіра смугла, склери дещо іктеричні. Язик обкладено білим нашаруванням. Живіт м'який, болісний при пальпації навколо пупка та правому підребер'ї, точці Кера. Печінка біля реберної дуги, край рівний. Підшлункова залоза, селезінка безболісні. Стул оформлений, 1 раз на добу.

Лабораторне та інструментальне обстеження (історія хвороби № 3868):

Загальний аналіз крові: еритроцитів –  $3,6 \times 10^{12}/\text{л}$ , лейкоцитів –  $4,4 \times 10^9/\text{л}$ , Нь – 112г/л, ШОЕ – 13мм/год.

Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін – 18мкмоль/л, АлАТ – 0,4ммоль/л, АсАТ – 0,3 ммоль/л, діастаза – 28 одиниць, тимолова проба – 2,2 одиниці, холестерин – 4,6ммоль/л,  $\beta$ -ліпопротеїди – 48 одиниць, загальний білок – 74г/л.

Загальний аналіз сечі: світло-жовтого кольору, прозора, реакція-кисла, питома вага – 1008, білок, цукор, циліндри, солі – не виявлено; еритроцитів – 0-1 в полі зору; лейкоцитів – 1-2 в полі зору; епітелій – поодинокий перехідний; слиз – згідно нормативу.

Копрологічне дослідження калу: сполучної тканини, крохмалю, йодофільних бактерій, еритроцитів, лейкоцитів, епітелію, м'язової тканини не виявлено; неперетравленої клітковини – не багато; нейтральний жир, мила – тіні; жирні кислоти, слиз – не виявлено; найпростіших та яйця глистів не знайдено.

УЗД органів черевної порожнини: права доля печінки біля краю реберної дуги, ліва – +3 см нижче мечеподібного відростка, структура однорідна, ехогенність помірна. Жовчний міхур овальний, стінки не ущільнені, ПРФ = 0,74. Уповільнене випорожнення жовчного міхура через слабку скорочуваність стінки.

Фіброгастродуоденоскопія: стравохід і кардія не змінені, у шлунку незначна кількість мутного секрету. Слизова оболонка шлунку антрального відділу, має набряк, яскраво розова; цибулина дванадцятипалої кишки має вогнищеву атрофію, слизова оболонка помірно гіперемійована. Висновок: хронічний гастродуоденіт в стадії загострення (на час перебування у відділенні).

Інтрагастральна рН-метрія: кислотоутворююча функція знижена, кислотонейтралізуюча – збережена.

Згідно даних анамнезу, об'єктивного статусу, результатів лабораторного та інструментального обстеження гастроентерологом виставлений діагноз: Хронічний гастродуоденіт зі зниженою кислотоутворюючою та збереженою кислотонейтралізуючою функцією. Дискінезія жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу.

Дівчина знаходиться на “Д” обліку за місцем проживання по вказаному діагнозу, 2 рази на рік проходить обстеження та превентивне лікування.

Скринінгове дослідження сечі на нітрати (до проведення корекції): позитивний результат.

Рівень нітратів у питній колодязній воді: 89,9мг/дм<sup>3</sup>.

Скарги до корекції: періодичний біль у правому підребер'ї та біля пупка після погрішності у дієті, нудота, відрижка, гіркота у роті.

Об'єктивне обстеження (органи травлення): шкіра смугла, периорбітальні тінні. Язик обкладено білим нашаруванням. Живіт м'який, злегка болісний при пальпації навколо пупка та точці Кера. Нижній край печінки рівний, знаходиться біля реберної дуги. Підшлункова залоза, селезінка безболісні. Стул оформлений, 1 раз на 2-3 доби (схильність до закрепів).

Біохімічний аналіз крові до корекції: загальний білірубін – 18мкмоль/л, АЛАТ– 0,16ммоль/л, АсАТ – 0,1ммоль/л, холестерин – 3,6ммоль/л, β-ліпопротеїди – 20 одиниць, лужна фосфатаза – 1729,1нмоль/л.

Скринінгове дослідження сечі на нітрати (після проведення корекції): негативний результат.

Скарги після корекції: періодичний біль у правому підребер'ї та біля пупка після погрішності у дієті зникли на 9 добу; нудота, відрижка, гіркота у роті – не турбували.

Об'єктивне обстеження (органи травлення): шкіра смугла, зникли периорбітальні тінні. Язик вологий, розовий. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Нижній край печінки рівний, знаходиться біля реберної дуги. Симптом

Кера – негативний. Підшлункова залоза, селезінка безболісні. Стул оформлений, 1 раз добу.

Біохімічний аналіз крові після корекції: загальний білірубін – 18мкмоль/л, АлАТ – 0,14 ммоль/л, АсАТ – 0,19ммоль/л, холестерин – 3,6ммоль/л, β-ліпопротеїди– 20 одиниць, лужна фосфатаза – 1363,6нмоль/л.

Хвора Н. наступні 6 місяців користувалась питною водою з допустимим рівнем нітратів та дотримувалась правил аліментарної профілактики нітратного навантаження на організм, яку ми рекомендували [153] і за вказаний час загострення захворювання не спостерігалось.

Таким чином, проведене дослідження свідчить про ефективність комплексного поєднання аліментарної профілактики нітратного навантаження та реабілітаційних заходів (Рослинна клітковина, Кверцетин, Фебіхол) у дітей, які проживають на нітратно-забрудненій території та знаходяться на диспансерному обліку із захворюваннями органів травлення (хронічний гастрит чи гастродуоденіт та дискінезія жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу), а також мають позитивний результат при скринінговому дослідженні сечі на вміст нітратів.

#### **Матеріали 4 розділу опубліковані в статтях:**

- Пікуль К.В. Соматична патологія у школярів, що проживають на нітратно-забрудненій території // Буковинський медичний вісник. – Чернівці, 2002. – Т. 7, № 1. – С. 67-69;
- Пікуль К.В., Єрошенко Г.А. Патологія органів травлення у дітей в умовах нітратного навантаження та її корекція // Вісник УМСА. Актуальні проблеми сучасної медицини. – Полтава, 2003. – Т. 3, № 1.– Вип. № 2 (6).– С. 58-61. (Особистий внесок автора складає 75% – проведення експерименту, збір матеріалу, статистична обробка даних, участь у підготовці до друку);
- Патент №63447А України. Спосіб корекції організму при хронічному накопиченні оксиду азоту / Пікуль К.В., Траверсе Г.М. – № 2003043579; заявл. 21.04.2003; опубл. 15.01.2004, бюл. – № 1. – 4 с. (Особистий внесок автора складає 75% – збір матеріалу, участь у підготовці до друку).

- Пікуль К.В. Стан здоров'я школярів в умовах нітратного навантаження організму //Педіатрія, акушерство та гінекологія. – Київ, 2004. – № 2. – С. 39-43.

**Дані 4 розділу обговорені та опубліковані в матеріалах тез-доповідей наукової конференції:** Пікуль К.В. Соматична патологія у школярів, що проживають на нітратно-забрудненій території // Матеріали науково-практичної конференції “Здорова дитина: ріст, розвиток та проблеми норми у сучасних умовах,”- Чернівці, 2002. – С. 59-60.



## РОЗДІЛ 5

### ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК ТА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ЯКІ ПОСТІЙНО ПРОЖИВАЛИ НА НІТРАТНО-ЗАБРУДНЕНІЙ ТЕРИТОРІЇ

#### 5.1. Загальна характеристика обстежених дітей за групами здоров'я

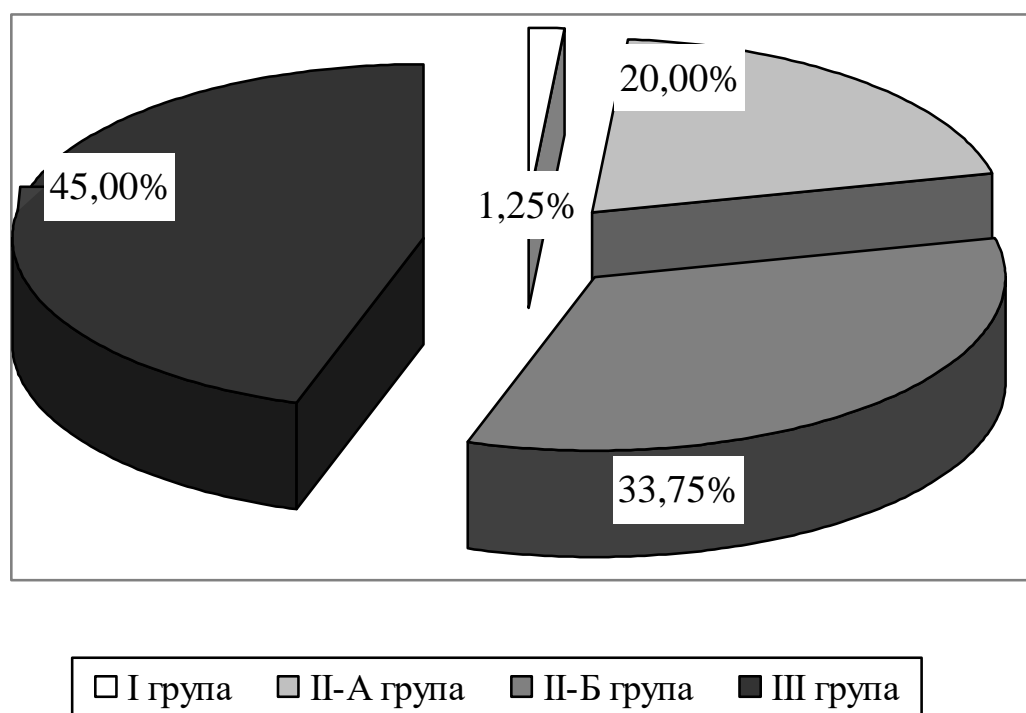
Останнім часом у медичній літературі зустрічається багато наукових робіт, у яких дається оцінка стану здоров'я дітей з вивченням фізичного розвитку, психосоматичного здоров'я у взаємозв'язку з різноманітними чинниками зовнішнього середовища [117, 118, 123, 156], але не достатньо широко висвітлено роль надлишкового нітратного навантаження питної води та продуктів на організм у дитячого населення сільських районів, що обумовило необхідність нашого дослідження. Для забезпечення достовірності та узагальнення результатів та для мінімізації систематичних та випадкових помилок було проведено детальний статистичний аналіз стану здоров'я обстежених дітей.

Проведено дослідження 80 дітей віком від 7 до 16 років, які проживали в сільських місцевостях з підвищеним вмістом нітратів у питній колодязній воді. Більша частина дітей відносилася до I та II груп здоров'я. Однак, до основної групи увійшли діти з III групою здоров'я у фазі повної компенсації і в стані стійкої клініко-лабораторної ремісії по основному захворюванню. Даний контингент дітей склав основну групу досліджень, яка була розподілена на підгрупи за віковою ознакою. У першу підгрупу входили діти віком від 7 до 12 років, у другу підгрупу – від 13 до 16 років.

Групу порівняння склали діти, які гарантовано вживали питну воду з централізованого водопостачання з допустимим рівнем нітратів та не мали ознак нітратного навантаження. Розподіл дітей на групи здоров'я проводився у відповідності до рекомендацій Т.Я. Чержак та Г. Нібш (1987), а також на основі вимог ВООЗ до зведених індексів та станів здоров'я дітей.

Основну групу склали 46,3% (37) дівчаток та 53,7% (43) хлопчиків. Серед дітей основної групи I групи здоров'я мали 1,25% дітей. З другою групою здоров'я

було 53,75% (43) дітей від загальної кількості основної групи. Серед них хлопчиків 28,75% (23) та дівчаток – 25% (20). При цьому II-A групу мали 20% (16) та II-B – дітей 33,75% (27), що відображено на рис. 5.1. З III групою здоров'я в основній групі було 45% (36) дітей. Серед них було хлопчиків 25% (20) та дівчаток – 20% (16) відповідно.



**Рис. 5.1. Розподіл дітей основної групи за групами здоров'я**

У групу порівняння увійшло 47,05% (32) хлопців та 52,95% (36) дівчат. З I групою здоров'я було – 14,7%, (10) дітей, що статистично більше, ніж серед основної групи ( $p < 0,01$ ). З них – хлопчиків 5,9% (4) та дівчаток 8,8% (6).

Другу групу здоров'я мали 70,6% (48) дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ ) – дівчаток 36,8% (25) та хлопчиків 33,8% (23). Аналіз розподілу дітей II групи здоров'я на дві підгрупи II-A та II-B показав, що II-A групу здоров'я мали 45,6% (31) дітей. Серед них було дівчаток 19,1% (13) та хлопчиків 26,5% (18). З II-B групою здоров'я було 25% (17) дітей, дівчаток 17,6% (12) та хлопчиків 7,4% (5).

У своїх дослідження ми проаналізували розподіл дітей по групам здоров'я залежно від віку. Як свідчать результати табл. 5.1, серед дітей основної групи 13-16

років майже половина дітей має III групу здоров'я. Цей факт викликає велике хвилювання і потребує подальших досліджень в цьому напрямку. Враховуючи отримані дані ми дослідили основні захворювання у обстежених дітей, які відносили їх до III групи здоров'я і ми представили детальний клінічний аналіз у підрозділі 5.3.

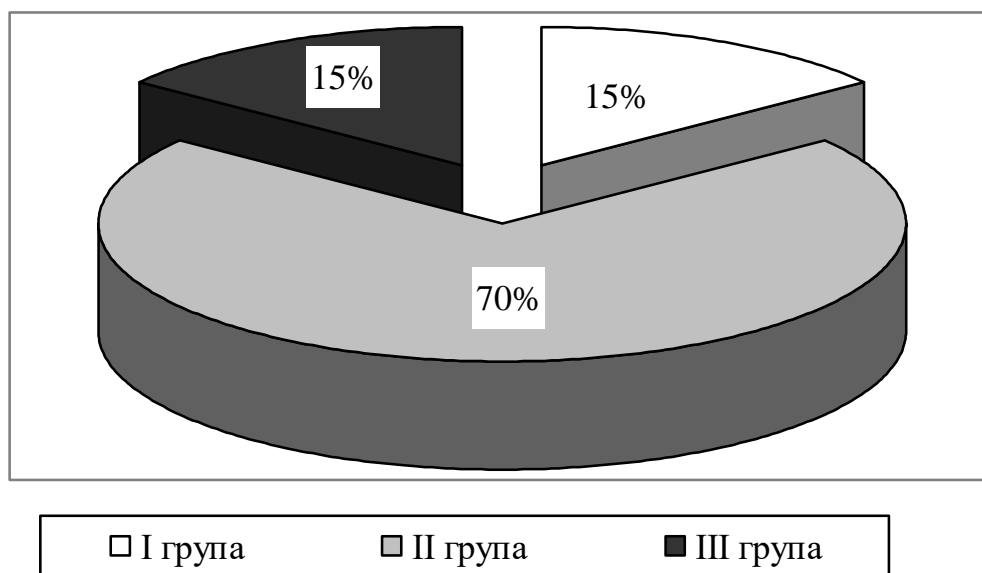


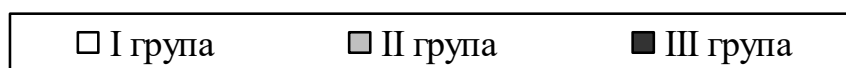
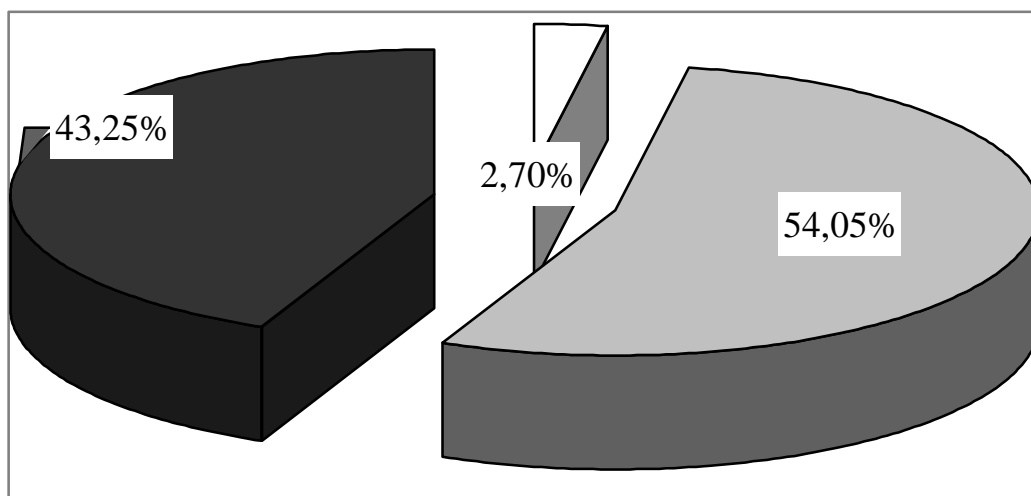
Рис.5.2. Розподіл дітей групи порівняння за групами здоров'я

Таблиця 5.1

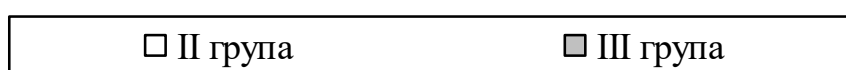
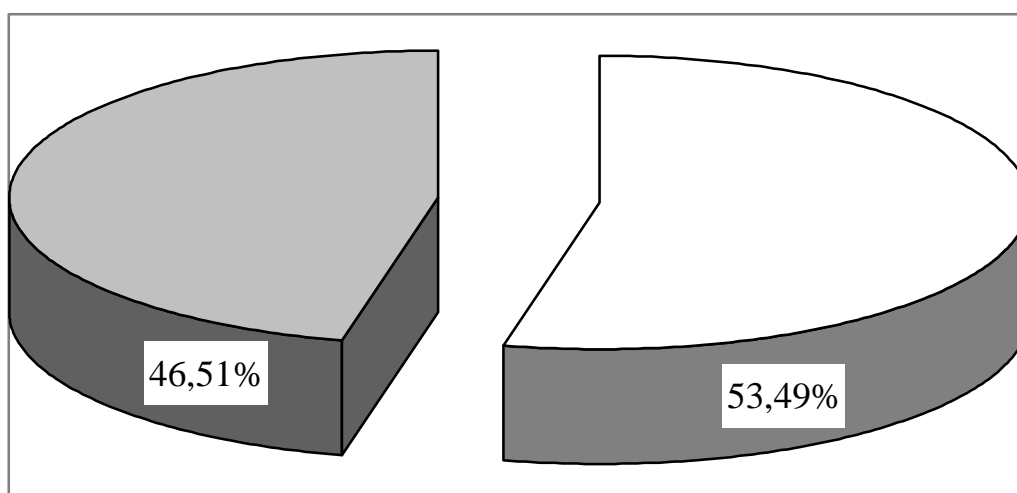
Групи здоров'я школярів, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості

Група здоров'я	Статистичні показники	Основна група		Група порівняння	
		7-12 р. n=37	13-16 р. n=43	7-12 р. n=25	13-16 р. n=43
1 група	абс.	1	0	4	6
	%	2,7%***	0***	16%	14%
	ДІ	2,2-3,3	0	12,1-19,9	11,1-16,9
2 група	абс.	19	22	19	29
	%	51,4%	51,2%	76%	67,4%
	ДІ	49,1-53,7	49,07-53,3	72,1-79,9	64,4-70,4
3 група	абс.	17	21	2	8
	%	45,9%***	48,8%**	8%	18,6%
	ДІ	43,7-48,1	46,2-51,5	6,9-9,1	17,3-19,9

Примітка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно групи порівняння.



**Рис. 5.3. Розподіл дівчаток за групами здоров'я в основній групі**



**Рис.5.4. Розподіл хлопчиків за групами здоров'я в основній групі**

Таким чином, у групі порівняння спостерігалась перевага у 6 разів більша серед дітей з першою групою здоров'я ( $p < 0,001$ ) та в 1,5 рази – з другою групою. Але школярів з третьою групою здоров'я було більше у 3,2 рази в основній досліджуваній групі ( $p < 0,01$ ).

## 5.2. Фізичний розвиток дітей шкільного віку, що проживали в умовах постійного нітратного навантаження

Фізичний розвиток дітей основної групи ми зіставляли з фізичним розвитком дітей групи порівняння та з центильними таблицями [124]. Дослідження показало, що 71,2% (57) дітей основної групи та 75% (51) дітей групи порівняння мала вагу тіла, яка відповідала середньому віковому нормативу по центильним таблицям ( $p > 0,05$ ). У той же час аналіз росту виявив статистично значущу різницю цього показника серед дітей в групах (табл.5.2).

Таблиця 5.2

**Зріст у залежності від віку в школярів, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Показник зросту	Статистичні показники	Основна група			Група порівняння		
		7-12 р. n=37	13-16 р. n=43	всього n=80	7-12 р. n=25	13-16 р. n=43	всього n=68
Вище N	абс.	17	14	31	4	3	7
	%	45,9%**	32,6%***	38,8%*	16%	7%	10,3%
	ДІ	43,7-48,1	30,9-34,3	37,4-40,2	14,4-17,6	6,2-7,8	9,5-11,1
Менше N	абс.	3	10	13	1	3	4
	%	8,2%	23,2%**	16,2%*	4%	7%	5,9%
	ДІ	7,3-9,1	21,8-24,6	15,3-17,1	3,2-4,8	6,2-7,8	5,3-6,5
Згідно N	абс.	17	19	36	20	37	57
	%	45,9%**	44,2%***	45%***	80%	86%	83,8%
	ДІ	43,7-48,1	42,2-46,2	43,5-46,7	76,5-83,5	83,2-88,8	81,6-86,1

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно групи порівняння;

N – середній віковий норматив.

Враховуючи, що ми досліджували фізичний розвиток дітей віком від 7 до 16 років, було доцільно проаналізувати зріст дітей в залежності від віку. Обстежених дітей для цього було розподілено на дві групи: I підгрупу склали діти віком 7-12 років, другу – 13-16 років. Як свідчать результати таблиці, 16,2% обстежених дітей мали зріст нижче нормативу, що є відповідно більше, ніж серед дітей групи порівняння. Необхідно зазначити, що у дітей віком 13-16 років ця затримка більше виражена, ніж у дітей віком від 7 до 12 років. Зріст вище середнього спостерігали також достовірно частіше серед дітей основної групи, ніж серед дітей групи порівняння. Майже у половини дітей віком 7-12 років спостерігався зріст вище середнього, в той час як у дітей групи порівняння ріст вище середнього мав місце лише у 16% випадків (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Зріст у залежності від статі школярів, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Показник зросту	Статистичні показники	Основна група			Група порівняння		
		хлопці n=43	дівчата n=37	всього n=80	хлопці n=29	дівчата n=39	всього n=68
Вище N	абс.	17	14	31	3	4	7
	%	39,5%***	37,8%**	38,8%***	10,3%	10,3%	10,3%
	ДІ	37,6-41,4	35,8-39,8	37,4-40,2	9,1-11,5	9,3-11,3	9,5-11,1
Менше N	абс.	8	5	1	1	3	4
	%	18,6%*	13,5%	16,2%*	3,4%	7,7%	5,9%
	ДІ	17,3-19,9	14,3-14,7	15,3-17,1	2,7-4,1	6,8-8,6	5,3-6,5
Згідно N	абс.	18	18	36	25	32	57
	%	41,9%***	48,7%***	45%***	86,3%	82%	83,8%
	ДІ	40,1-43,8	46,4-50,9	43,5-46,5	82,9-89,7	79,2-84,8	81,6-85,1

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно групи порівняння;

N – середній віковий норматив.

Прискорений зріст був майже у однакової частки школярів обох статей, що склало перевагу серед дітей з нітратно-забрудненої території у 3 рази проти ровесників з екологічно чистої місцевості ( $p < 0,01$ ).

Тенденція по відставанню у зрості спостерігалась більше у хлопців обох груп – у основній відносний показник був у 5,5 разів вищим, ніж у групі порівняння з вірогідністю ( $p < 0,05$ ). У дівчат статистичної різниці ( $p > 0,05$ ) виявлено не було.

Обвід грудної клітки відповідно віковому нормативу (табл. 5.4) стрічався частіше у дітей групи порівняння, ніж у дітей основної групи у 1,5 рази ( $p < 0,001$ ). Обвід грудної клітки нижче середнього вікового показника у основній групі складав також перевагу майже у 2 рази проти групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.4

**Показники обводу грудної клітки у залежності від статі дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Показник обводу	Статистичні показники	Основна група			Група порівняння		
		хлопці n=43	дівчата n=37	всього n=80	хлопці n=29	дівчата n=39	всього n=68
Вище N	абс.	4	6	10	2	4	6
	%	9,3%	16,3%	12,5%	6,9%	10,3%	8,8%
	ДІ	8,4-10,2	14,9-17,5	11,7-13,3	5,9-7,8	9,3-11,3	8,1-9,5
Менше N	абс.	12	17	29	4	6	10
	%	27,9%	45,9%**	36,3%*	13,8%	15,4%	14,7%
	ДІ	26,3-29,5	43,7-48,1	35,1-37,6	12,4-15,1	14,2-16,6	13,8-15,6
Згідно N	абс.	27	14	41	23	29	52
	%	62,8%	37,8%*	51,3%***	79,3%	74,3%	76,5%
	ДІ	60,4-65,2	35,8-39,7	49,7-52,9	76,1-82,5	71,6-77,1	74,4-78,6

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно групи порівняння;

N – середній віковий норматив.

Аналізуючи за статевою ознакою показник обводу грудної клітки, було відмічено, що нижче середнього вікового нормативу, згідно центильних таблиць, мали у 3 рази більше дівчатка основної групи відносно групи порівняння ( $p < 0,01$ ), тоді ж як у хлопців достовірності розбіжностей виявлено не було.

Згідно показника обводу грудної клітки нижче вікового нормативу в обох групах не спостерігалось певної переваги в залежності від препубертатного чи пубертатного періоду. Детальна характеристика фізичного розвитку в залежності від віку школярів у досліджуваних групах представлена в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

**Показники обводу грудної клітки у залежності від віку дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Показник обводу	Статистичні показники	Основна група			Група порівняння		
		7-12 р. n=37	13-16р n=43	всього n=80	7-12 р. n=25	13-16 р. n=43	всього n=68
Вище N	абс.	3	7	10	2	4	6
	%	8,1%	16,3%	12,5%	8%	9,3%	8,8%
	ДІ	7,2-9,1	15,1-17,5	11,7-13,3	6,9-9,1	8,4-10,2	8,1-9,5
Менше N	абс.	14	15	29	3	7	10
	%	37,8%*	34,9%*	36,3%**	12%	16,3%	14,7%
	ДІ	35,8-39,8	33,1-36,7	35,1-37,6	10,6-13,4	15,1-17,5	13,8-15,6
Згідно N	абс.	20	21	41	20	32	52
	%	54,1%*	48,8%**	51,2%***	80%	74,4%	76,5%
	ДІ	51,7-56,5	46,7-50,9	49,6-52,8	76,5-83,5	71,8-77,1	74,4-78,6

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно групи порівняння;

N – середній віковий норматив.

Таким чином, збільшення школярів з дисгармонійним фізичним розвитком в основній групі спостерігалось за рахунок дітей, які мали зріст вище середнього та обвід грудної клітки нижче середнього вікового нормативу.

Фізичний розвиток дитини, наростання ваги тіла, зріст і їх пропорції залежать від спадкових механізмів, соціально-біологічних та статевих факторів [124]. Враховуючи вище сказане, нами було проведено статистичний аналіз фізичного розвитку в дітей, що мешкають на нітратно-забрудненій місцевості при зіставленні з тими, що проживають на несприятливій території відносно нітратів з урахуванням статі та віку.

При проведенні обстеження школярів, які довгий час живуть на нітратно-



забрудненій місцевості, було виявлено, що гармонійний фізичний розвиток мали більше діти від 7 до 12, чим від 13 до 16 років ( $p < 0,01$ ). У дітей основної групи ( $p < 0,001$ ) спостерігали в 1,7 рази менше гармонійно розвинених школярів, ніж у групі порівняння (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

**Фізичний розвиток у залежності від віку в дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Фізичний розвиток	Статистичні показники	Основна група			Група порівняння		
		7-12 р. n=37	13-16 р. n=43	всього n=80	7-12 р. n=25	13-16 р. n=43	всього n=68
Гармонійний	абс.	16	15	31	19	27	46
	%	43,2%**	34,9%**	38,8%***	76%	62,8%	67,8%
	Ді	41,1-45,3	33,1-36,7	37,1-40,2	72,1-79,9	60,4-65,2	65,8-69,7
Дисгармонійний	абс.	21	28	49	6	16	32
	%	56,8%**	65,1%**	61,2%***	24%	37,2%	32,4%
	Ді	54,4-59,2	62,7-67,5	59,5-62,9	21,8-26,2	35,4-39,1	31,1-33,7

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно групи порівняння.

Аналізуючи розподіл гармонійного розвитку школярів за статтю (табл. 5.7), було відмічено, що у хлопчиків цей показник дещо нижчий, ніж у дівчат в обох досліджуваних групах, але у основній групі склав у 2,3 рази менше за групу порівняння з вірогідністю різниці ( $p < 0,001$ ). Відносний показник дисгармонійного розвитку в хлопців з нітратно-забрудненої території переважав у 1,4 рази відносно тих, що мешкали на чистій території, але статистичної вірогідності це не мало ( $p > 0,05$ ).

Гармонійний фізичний розвиток у дівчаток відповідно в основній групі зустрічався в 1,3 рази менше, ніж у групі порівняння ( $p > 0,05$ ). Показник

дисгармонійного розвитку в дівчат був нижчим у 3,1 рази в основній групі, де діти мали ознаки нітратного навантаження на організм та довгий час проживали на місцевості з надлишком нітратів при зіставленні з тими, що користувались централізованим водопроводом та мешкали на чистій території відносно нітратів з вірогідністю ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 5.7

**Фізичний розвиток у залежності від статі дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Фізичний розвиток	Статистичні показники	Основна група			Група порівняння		
		хлопці n=43	дівчата n=37	всього n=80	хлопці n=29	дівчата n=39	всього n=68
Гармонійний	абс.	15	16	31	23	23	46
	%	35%***	43,2%	38,8%**	79,3%	59%	67,8%
	Ді	33,2-36,8	41,1-45,3	37,4-40,2	76,1-82,5	56,6-61,4	65,8-69,7
Дисгармонійний	абс.	28	21	49	6	16	32
	%	65%***	56,8%	61,2%**	20,7%	41%	32,4%
	Ді	62,6-67,4	54,4-59,2	59,5-62,9	19,1-22,4	39,1-43,1	31,1-33,8

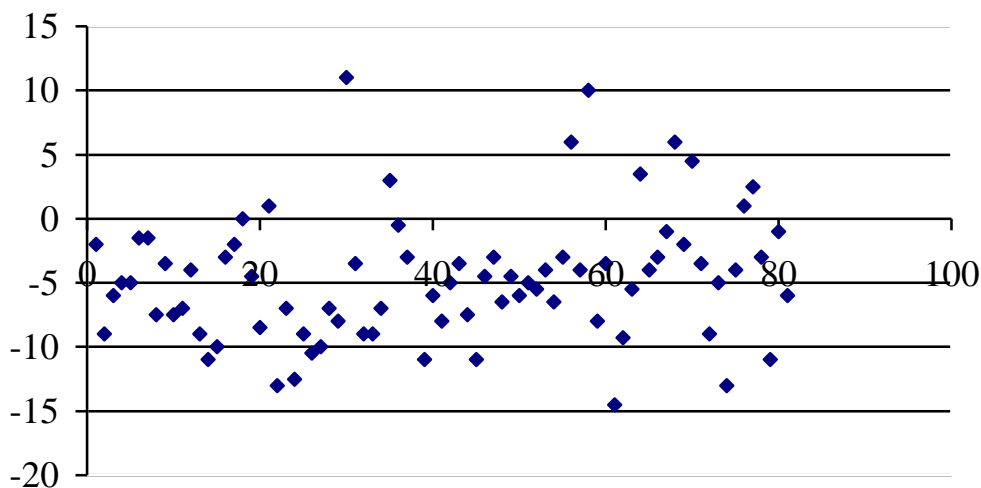
**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно групи порівняння.

Подальший статистичний аналіз показників фізичного розвитку в обстежуваних дітей проводився по непараметричній величині – медіані ( $Me$ ) варіаційного ряду, який дещо відхилявся від нормального розподілу. Вірогідність різниці досліджуваних показників оцінювали по критерію Уайта.

Аналізуючи дані розмаху грудної клітки дітей в обох групах  $Me$  становила 8 см проти 7,03см у групі порівняння, що вірогідних розбіжностей не мало ( $p > 0,05$ ).

Досліджуючи індекс Ерісмана (рис. 5.5), було відмічено, що школярі, які мешкали на нітратно-забрудненій території, мали менший від'ємний показник та

були більш вузькогрудими ( $p < 0,01$ ). Школярі основної групи у віці від 7 до 12 років мали у 1,5 рази менший індекс, ніж у групи порівняння ( $p < 0,01$ ). У підлітковому віці індекс Ерісмана у мешканців нітратно-забрудненої місцевості був у 1,3 рази нижчим відносно школярів з екологічно чистої території з вірогідністю ( $p < 0,01$ ).



**Рис. 5.5. Розподіл результатів індексу Ерісмана в основній групі**

Аналізуючи індекс Ерісмана виявлено, що дівчата основної групи мали у 2 рази більшу схильність до астеничної будови тіла, чим у групі порівняння з вірогідністю розбіжностей ( $p < 0,01$ ). Індекс Ерісмана хлопців в обох групах достовірної різниці не мав.

Масо-ростовий показник – індекс Кетле у віці від 7 до 12 років у основній групі був вищий і складав  $Me = 222,2$  проти групи порівняння  $Me = 210$  ( $p < 0,05$ ).

Порівнюючи масо-ростовий показник індекс Кетле у дівчаток шкільного віку було виявлено в основній групі  $Me = 258,5$  проти групи порівняння  $Me = 236,6$  з вірогідністю ( $p < 0,01$ ). У хлопців основної групи значення було нижче і склало  $Me = 235,7$  проти групи порівняння  $Me = 270$  ( $p < 0,01$ ).

Порівнюючи показники м'язової сили школярів, було помічено, що у препубертатному віці діти, які довгий час вживали воду з надлишком нітратів, мали нижчі числа чим у ровесників, які користувались централізованим водопроводом.

Так, у основній групі показники м'язової сили правої та лівої рук становив відповідно  $Me_1 = 6,5$  і  $Me_2 = 6$  проти  $Me_1 = 13,8$  та  $Me_2 = 10,35$  в групі порівняння, де діти були майже у 2 рази сильніші ( $p < 0,01$ ). Але у пубертатному віці в дітей показники дещо вирівнялись і складали в основній групі  $Me_1 = 27,2$  і  $Me_2 = 24,5$  проти підлітків групи порівняння з показниками  $Me_1 = 24,3$  та  $Me_2 = 20,4$  з вірогідністю ( $p < 0,05$ ). Показники м'язової сили правої та лівої рук дівчаток основної групи  $Me_1 = 8,3$  та  $Me_2 = 6,4$  значно поступався показникам групи порівняння, які становили  $Me_1 = 21,3$  та  $Me_2 = 14,7$  з різницею ( $p < 0,01$ ). У хлопців з нітратно-забрудненої території спостерігались відповідно  $Me_1 = 24,3$  та  $Me_2 = 24$  проти показників хлопців з екологічно чистої місцевості  $Me_1 = 26,7$  та  $Me_2 = 20$  ( $p < 0,05$ ). Порівняльна характеристика індексів та показників, які характеризують школярів досліджуваних груп у залежності від віку представлена на табл. 5.8.

Таблиця 5.8

**Показники фізичного розвитку у залежності від віку дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Показник фізичного розвитку	Статистичні показники	Основна група			Група порівняння		
		7-12 р. n=37	13-16 р. n=43	всього n=80	7-12 р. n=25	13-16 р. n=43	всього n=68
Розмах грудної клітки (см)	Me	7	8,5	8	7	8,5	8
Індекс Ерісмана	Me	-7	-4,5	-5	-4,5	-3,5	-3,5
Показник сили правої руки	Me	6,5*	27,2*	16,1*	13,8	24,3	21,95
Показник сили лівої руки	Me	6*	24,5*	17,8*	10,35	20,4	16,2
Індекс Кетле	Me	222,2*	278,95	253,6	210,1	279,2	254,65

**Примітка.** \* –  $p < 0,01$  – вірогідність відносно групи порівняння.

Отже, порівнюючи дані власних досліджень можна твердити про поглиблення дисгармонійного розвитку в 1,5 рази по вивчаємих показниках (індексу Ерісмана, показниках м'язової сили рук) у школярів, що зазнали нітратного навантаження.

### 5.3. Захворюваність у школярів, що мешкали на нітратно-забрудненій місцевості

Перш за все були оцінені скарги, які пред'являли діти на час обстеження. Скарги були різного характеру: на головний біль, швидку втомлюваність, зниження апетиту, болі у ділянці серця та епігастральній ділянці живота. Всі наведені нижче симптоми мали місце і у дітей групи порівняння, однак їх вираженість була достовірно нижчою (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

#### Частота виявлення основних клінічних симптомів у дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості

Симптоми	Статистичні показники	Основна група (n=80)	Група порівняння (n=68)
Частий головний біль	абс.	22	7
	%	27,5**	10,3
	ДІ	26,4-28,6	9,6-11
Біль у епігастральній ділянці живота	абс.	27	8
	%	33,8***	11,8
	ДІ	32,5-35,1	11-12,6
Періодичний біль у ділянці серця в другій половині дня	абс.	14	2
	%	17,5***	2,9
	ДІ	16,6-18,4	2,5-3,3
Швидка втомлюваність, загальна слабкість	абс.	13**	2
	%	16,3	2,9
	ДІ	15,4-17,1	2,5-3,3
Нудота, гіркота у роті, відрижка	абс.	27	4
	%	33,8*	5,9
	ДІ	32,5-35,1	5,3-6,5
Часті запоморочення	абс.	6	0
	%	7,5**	0
	ДІ	6,9-8,1	0
Блідість шкіри та слизових оболонок	абс.	16	5
	%	20*	7,3
	ДІ	19,1-21,1	6,6-7,9

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно групи порівняння.

На час обстеження серед дітей основної групи скарги пред'являли 58,8% (47) проти 23,5% (16) групи порівняння ( $p < 0,01$ ). У основній групі у дітей від 7 до 12 років скаржилось 56,8% (21), тоді як у групі порівняння тільки 4% (1) з вірогідністю ( $p < 0,001$ ). Серед школярів від 13 до 16 років скаржились у основній групі 60,5% (26) проти 34,9% (15) групи порівняння ( $p < 0,01$ ). За наведеними симптомами ми відмічали достовірне переважання у дітей основної групи відносно групи порівняння больового, диспепсичного, астеновегетативного синдромів. Аналіз захворюваності досліджуваних груп дітей представлено в табл. 5.10.

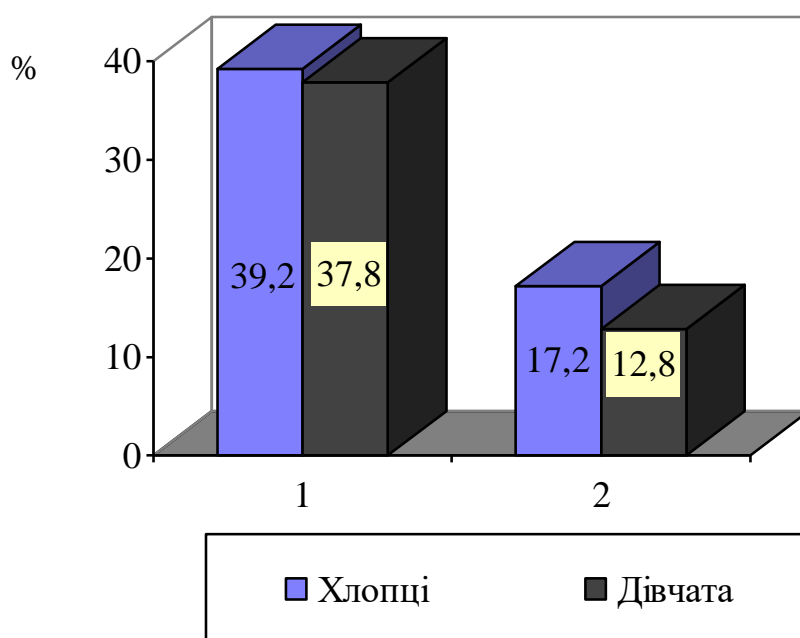
Таблиця 5.10

**Захворюваність дітей, що мешкали на території  
з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Хвороби	Показники	Основна група			Група порівняння		
		7-12 р. n=37	13-16 р. n=43	всього n=80	7-12 р. n=25	13-16 р. n=43	всього n=68
Органів травлення “Д”	абс.	16	15	31	1	8	9
	%	43,2% **	34,9%	38,8% ***	4%	18,6%	13,2%
	ДІ	41,1-45,3	33,1-36,7	37,4-40,2	3,2-4,8	17,3-19,9	12,3-14,1
Системи сечовиділення “Д”	абс.	10	1	24	0	7	7
	%	27,1% ***	32,6% *	30% **	0	16,3%	10,3%
	ДІ	25,4-28,9	30,9-34,3	28,8-31,2	0	15,1-17,5	9,5-11,1
Дефіцитна анемія 1 ступеня	абс.	8	8	16	2	2	4
	%	21,6%	18,6% *	20% **	8%	4,%	5,9%
	ДІ	20,1-23,1	17,3-19,9	6,9-9,1	6,9-9,1	3,4-4,6	5,3-6,5
Аномалії розвитку “Д”	абс.	5	7	12	0	3	3
	%	13,5% *	16,3%	15% *	0	7,1%	4,4%
	ДІ	12,3-14,7	15,1-17,5	14,2-15,8	0	6,3-7,9	3,9-4,9

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно групи порівняння.

При оцінці захворюваності, згідно даних медичної документації (“Д” облік), даних об’єктивного та лабораторно-інструментального обстеження лікарів (гастроентеролога та нефролога) і власних досліджень, серед школярів основної групи, виявлено різні порушення в системі органів травлення, сечовиділення, вегетативні дисфункції та дефіцитні анемії. Результати таблиці свідчать, що поширеною патологією серед обстежених дітей є захворювання органів травлення. Дана патологія у дітей основної групи становила у 3 рази частіше, ніж у групі порівняння ( $p < 0,001$ ). В основній групі діти вже в препубертатному періоді знаходились на диспансерному обліку з хворобам органів травлення, що склало у 10 разів більше групи порівняння ( $p < 0,001$ ).



**Рис. 5.6. Поширеність захворювань органів травлення серед обстежених дітей залежно від статі**

**Примітка.** 1 - основна група; 2 - група порівняння;  
 $p < 0,05$  відносно групи порівняння.

У основній групі вивчаємий показник захворюваності у школярів по органах травлення склав серед чоловічої статі у 2,3 рази вище, ніж в групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Серед дівчат основної групи відсоток порушень системи травлення (рис. 5.6) був у 2,9 рази вище відносно групи порівняння ( $p < 0,01$ ).

Серед обстежених дітей констатовано патологію органів сечовиділення. Порушення в системі сечовиділення у основній групі було в 3 рази вищим, ніж у групі порівняння. У віці від 7 до 12 років патологія зустрічалася тільки серед обстежуваних школярів з нітратно-забрудненої території – 27,1% (10). У школярів від 13 до 16 років різні порушення в органах системи сечовиділення склали 32,6% (14) проти 16,3% (7) при ( $p < 0,05$ ).

Патологія системи сечовиділення зустрічалась більше серед жіночої статі. У хлопців, які користувались питною водою з високою концентрацією нітратів, відносна кількість порушень складала 20,9% (9) проти 6,9% (2) тих, що вживали воду, де рівень нітратів не перевищував межу допустимого нормативу, але статистичної вірогідності не спостерігалось ( $p > 0,05$ ). Серед дівчат основної групи патологія органів сечовидільної системи становила 37,8% (14) відносно 12,8% (5) – групи порівняння ( $p < 0,01$ ).

Гоженко А.І. з співавторами довів, що основний шлях виведення нітритів з організму – через нирки. Доведено, що за добу виділяється із сечею 60-70% нітритів, 10-20% з фекаліями, близько 10% залишається в органах, де спричинює свою патологічну дію [56].

Дефіцитна анемія зустрічалась в 4 рази частіше у дітей основної відносно групи порівняння ( $p < 0,01$ ). Масова частка дефіцитних анемій була вищою у дівчаток, ніж у хлопчиків з нітратно-забрудненої території та складала 21,6% (8) проти 5,1% (2) школярок, які мешкали в екологічно чистій місцевості ( $p < 0,05$ ).

Серед школярів, які знаходились на диспансерному обліку або мали в анамнезі різні аномалії розвитку, в основній групі спостерігалось у 3,4 рази частіше, ніж у групі порівняння з вірогідністю відмінностей ( $p < 0,05$ ). По частоті стрічання різноманітних аномалій розвитку спостерігалась тенденція у хлопчиків основної групи, що становило 18,6% (8) відносно 6,9% (2), але статистичної вірогідності не було ( $p > 0,05$ ), але це питання викликає велике хвилювання і потребує більш широкого дослідження та моніторингу для вивчення.

Але використання для статистичного аналізу тільки частоти стрічання клінічної симптоматики та захворюваності, не дає достатньо повної інформації про



дію нітратного навантаження на організм. Тому, для виявлення рангу змін клінічної симптоматики та захворюваності у дітей, що мешкають на території з надлишком нітратів, був використаний критерій  $\phi$ -Фішера [142], який визначає ступінь відхилення частоти симптому в основній групі від групи порівняння (табл.5.11 та табл.5.12).

Таблиця 5.11

**Рангове значення ступеню відхилення частот клінічних симптомів у дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості ( $\phi$ -критерій)**

Клінічні симптоми	Критерій $\phi$ -Фішера
Нудота, гіркота в роті, відрижка	4,55
Біль в гастродуоденальній зоні	3,27
Кардіалгії	3,16
Швидка втомлюваність, слабкість	3,06
Часті запаморочення	2,98
Частий головний біль	2,73
Блідість шкіри та слизових оболонок	2,3

**Примітка.**  $\phi \geq 1,96$ ;  $p < 0,05$ .

Таблиця 5.12

**Рангове значення ступеню відхилення частот захворюваності у дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості ( $\phi$ -критерій)**

Хвороби	Критерій $\phi$ -Фішера
Органів травлення	3,64
Сечовидільної системи	3,07
Вегетативні дисфункції	3,06
Дефіцитна анемія 1 ступеню	2,64
Аномалії розвитку	2,25

**Примітка.**  $\phi \geq 1,96$ ;  $p < 0,05$ .

З таблиці 5.11 видно, що два перших симптоми складають скарги, які відносяться до захворювань органів ШКТ. Наступні ранги займали такі симптоми: кардіалгії, головні болі та запаморочення, блідість шкіри. Найбільшої патологічної дії постійного нітратного навантаження зазнають органи травлення, оскільки спостерігається кореляція клінічної симптоматики та захворюваності по даним «Д»

обліку за місцем проживання. Другий ранг займають вегетативні дисфункції та хвороби органів сечовиділення, третій ранг – дефіцитні анемії, а самий низький – аномалії розвитку. Отримані дані свідчать про те, що при хронічному нітратному навантаженні найбільш вразливими є органи травлення, що дає теоретичне підтвердження проведеного детального морфологічного експериментального дослідження та необхідності реабілітації дітей із захворюваннями ШКТ, що мешкають на території з надлишком нітратів у питній воді.

Серед дітей досліджуваних груп, у яких зареєстровані різні порушення у здоров'ї, мали в основному один чи два діагнози. Але в школярів із 3 диспансерною групою здоров'я, що довгий час вживали воду з надлишком нітратів, було зафіксовано до трьох діагнозів. Порівняльна характеристика кількості діагнозів у школярів досліджуваних груп в залежності від віку представлена в табл. 5.13.

Таблиця 5.13

**Кількість виявлених діагнозів (нозологій) у дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Кількість діагнозів	Статистичні показники	Основна група			Група порівняння		
		7-12 р. n=37	13-16 р. n=43	всього n=80	7-12 р. n=25	13-16 р. n=43	всього n=68
Один	абс.	9	10	19	8	19	27
	%	24,3%	23,3%**	23,8%*	32%	44,2%	39,7%
	ДІ	22,7-25,9	21,9-24,7	22,7-24,9	29,8-34,2	42,2-46,2	38,2-41,2
Два	абс.	13	20	3	4	12	16
	%	35,1%	46,5%	41,3%*	16%	27,5%	23,5%
	ДІ	33,2-37,01	44,5-48,5	39,9-42,7	14,4-17,6	25,9-29,1	22,3-24,7
Три	абс.	15	12	27	0	4	4
	%	40,6%***	27,9%*	33,8%***	0	9,3%	1,5%
	ДІ	38,6-42,6	26,3-29,5	32,5-35,1	0	8,4-10,2	1,2-1,8

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно групи порівняння.

У віці від 7 до 12 років у основній один діагноз мали в 1,3 рази більше дітей, ніж у групі порівняння ( $p > 0,05$ ). Школярів від 13 до 16 років з одним діагнозом було відповідно у два рази більше з вірогідністю розбіжностей ( $p < 0,01$ ).

Два діагнози в основній групі також мали у 2 рази більше, ніж у групи порівняння ( $p < 0,05$ ). При аналізуванні за віковом чинником статистичної вірогідності виявлено не було. Серед дітей, що користувались питною водою з надлишком нітратів, три діагнози мали у 17 разів більше школярів, ніж серед тих, які вживали воду з водопроводу ( $p < 0,001$ ).

Аналізуючи захворюваність школярів за статтю, було помічено, що у основній групі більшою хворобливістю відрізняються хлопчики, ніж дівчатка. Так, серед школярів, що вживали воду з шахтних колодязів з підвищеним вмістом нітратів, один діагноз мали 32,6% (14) хлопців проти 37,9% (11) тих, які користуються водопроводом ( $p > 0,05$ ). У дівчат основної групи даний показник складав 13,5% (5) відносно 41% (16) – групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Два діагнози спостерігалось серед хлопців з нітратно-забрудненої території в 27,9% (12) відносно 24,1% (7) тих, що мешкали в екологічно чистій місцевості ( $p > 0,05$ ). Серед дівчат спостерігалась наступна пропорція – 56,8% (21) відносно 25,6% (10) з достовірністю розбіжностей ( $p < 0,01$ ).

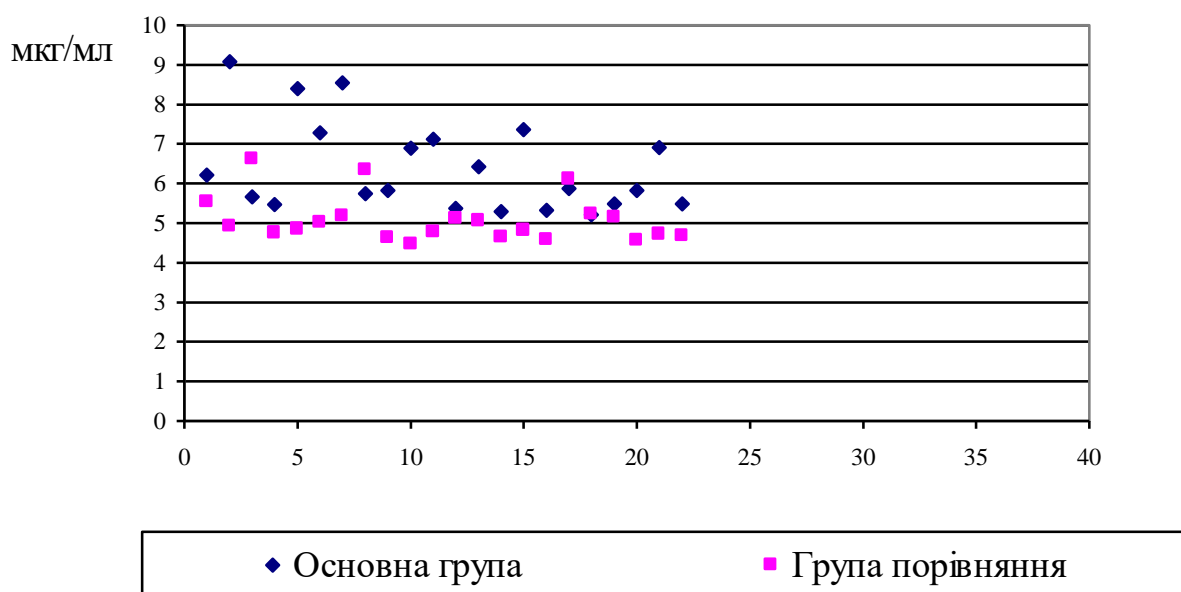
До трьох діагнозів мали 39,5% (17) хлопців основної та 6,9% (2) групи порівняння ( $p < 0,01$ ); тоді ж, як серед жіночої статі було зафіксовано співвідношення – 24,3% (9) проти 5,1% (2) з різницею ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, проведене нами дослідження стану здоров'я дітей, що проживали на нітратно-забруднених територіях виявило значні порушення, які призвели до збільшення захворюваності у 2-3 рази органів травлення, сечовиділення, дефіцитних анемії, що обумовило дослідити рівень нітратів та метгемоглобінемії з метою доведення наявності нітратного навантаження у обстежених дітей.

#### 5.4. Рівень нітратів та метгемоглобінемії у обстежених дітей

При тривалому хімічному забрудненні довкілля нітратами складаються передумови для формування хронічного нітратного навантаження, при якому на базі хронічної гіпоксії можливий розвиток не тільки хронічної патології, але й порушень фізичного розвитку дітей. Тому, для досягнення мети ми визначили рівень нітратного навантаження та метгемоглобінемії у обстежених дітей. Розподіл показників нітратів показано на рис. 5.7.

Як показали результати наших досліджень, в крові дітей основної групи рівень нітратів становив  $6,41 \pm 0,25$  (СКВ=1,15)мкг/мл, що на 43,1% перевищило показники групи порівняння –  $4,29 \pm 0,1$  (СКВ=0,48)мкг/мл ( $p < 0,01$ ).



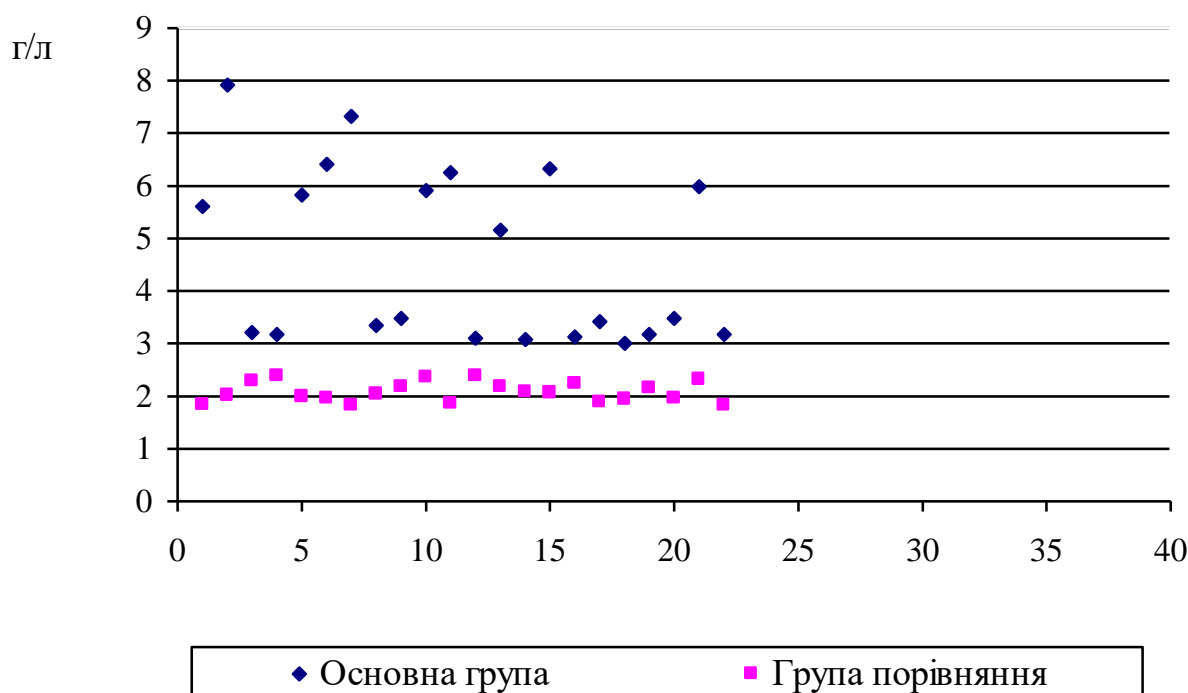
**Рис. 5.7. Розподіл показників нітратів в крові дітей**

Необхідно зазначити, що довірчі інтервали по показнику нітратів, як у дітей основної групи, так і у дітей групи порівняння вузькі, не дивлячись на невеликий об'єм вибірки. Це свідчить про те, що з вірогідністю 95% генеральне середнє у основній групі буде знаходитись саме в межах (5,93-6,89)мкг/мл. Верхні та нижні результати показують, що наші результати статистично значущі порівняно з результатами дітей групи порівняння (табл. 5.14).

**Рівень нітратів в крові обстежених дітей, що мешкали на території  
з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Показник	Статистичні показники	Групи обстежених дітей		P
		основна група n=22	група порівняння n=22	
Нітрати, мкг/мл	M±m СКВ ДІ	6,41±0,25 1,15 5,93-6,89	4,29±0,1 0,48 4,09-4,49	p<0,001

Сучасні дані свідчать, що єдиним раннім проявом хронічного нітратного навантаження у дітей є метгемоглобінемія. Тому, ми проаналізували рівні метгемоглобіну в дітей досліджуваних груп. Графічне зображення метгемоглобіну у групах показує нормальний розподіл зазначених показників (рис.5.8).



**Рис. 5.8. Розподіл показників метгемоглобіну у дітей**

Як свідчать наведені дані, у дітей, які проживали на нітратно-забруднених територіях з високим рівнем нітратів у питній воді, концентрація метгемоглобіну в крові становила 4,6г/л, що можна віднести за класифікацією до «безсимптомної»

метгемоглобінемії. У той же час у дітей групи порівняння, які вживали безнітратну воду, метгемоглобін був на рівні 2,2г/л.

Необхідно відмітити, що за нашою методикою ми визначали основний метгемоглобін, допустимий норматив якого за даними ВООЗ не повинен перевищувати 2,5г/л [130]. У цьому випадку отримані нами показники співпадають з даними літератури. З огляду на це, результат основної групи, де ми мали достовірне ( $p < 0,01$ ) збільшення метгемоглобіну в 2,05 разів, або на 105% відповідно контролю, є надзвичайно насторожуючим (табл. 5.15).

Таблиця 5.15

**Рівень метгемоглобіну в крові обстежених дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Показник	Статистичні показники	Групи обстежених дітей		Р
		основна група n=22	група порівняння n=22	
Метгемоглобін, г/л	M±m СКВ ДІ	4,61±0,35 1,64 3,95-5,3	2,08±0,07 0,19 1,99-2,16	p<0,001

Більш широкий інтервал довірчих меж по метгемоглобіну пояснюється тим, що процес відновлення нітратів у нітрити здійснюється мікрофлорою кишечника організму, яка є індивідуальною. Крім того, треба мати на увазі, що при комбінованій дії нітратів з речовинами, які підтримують дисбактеріальні реакції в організмі (антибіотики, отрутохімікати, мікробне обсіменіння), можливе посилення нітратредуктазних властивостей кишкової флори. При цьому ініціюється редукція нітритів з наступною стимуляцією метгемоглобіноутворення. Тому, ми і мали більш високі показники СКВ. Але навіть при широких довірчих інтервалах різниця між дітьми основної та групи порівняння по показнику метгемоглобіну є достовірною і клінічно значущою.

Для всебічної оцінки впливу нітратного забруднення питної води на здоров'я дітей, зокрема на вивчаємі показники крові, були досліджені між ними та метгемоглобіном і нітратами, кореляційні зв'язки [140, 143]. Між рівнем загального

білірубину і  $\text{NO}_3$  крові спостерігалась середня залежність у дітей, що вживали воду з надлишком нітратів  $r=0,46$  ( $p<0,05$ ). Сильний кореляційний зв'язок між рівнем нітратів та аланінтрансферазою відобразив залежність функціонування печінки та жовчовивідної системи від надлишкового надходження нітратів до організму в школярів основної групи  $r=0,72$  ( $p<0,01$ ).

Між магнієм сироватки крові та рівнем нітратів у основній групі не спостерігалась залежність ( $p>0,05$ ). При визначенні наявності зв'язку між нирковими пробами крові констатувалась вірогідність тільки у дітей, що вживали воду з шахтних колодязів з високим вмістом нітратів. Між сечовиною та нітратами крові спостерігали зв'язки середньої сили –  $r=0,46$ ; залишковим азотом –  $r=0,49$ ; креатиніном –  $r=0,49$  ( $p<0,05$ ). Кореляційні зв'язки між рівнем загального білку та нітратами крові вірогідності не мали.

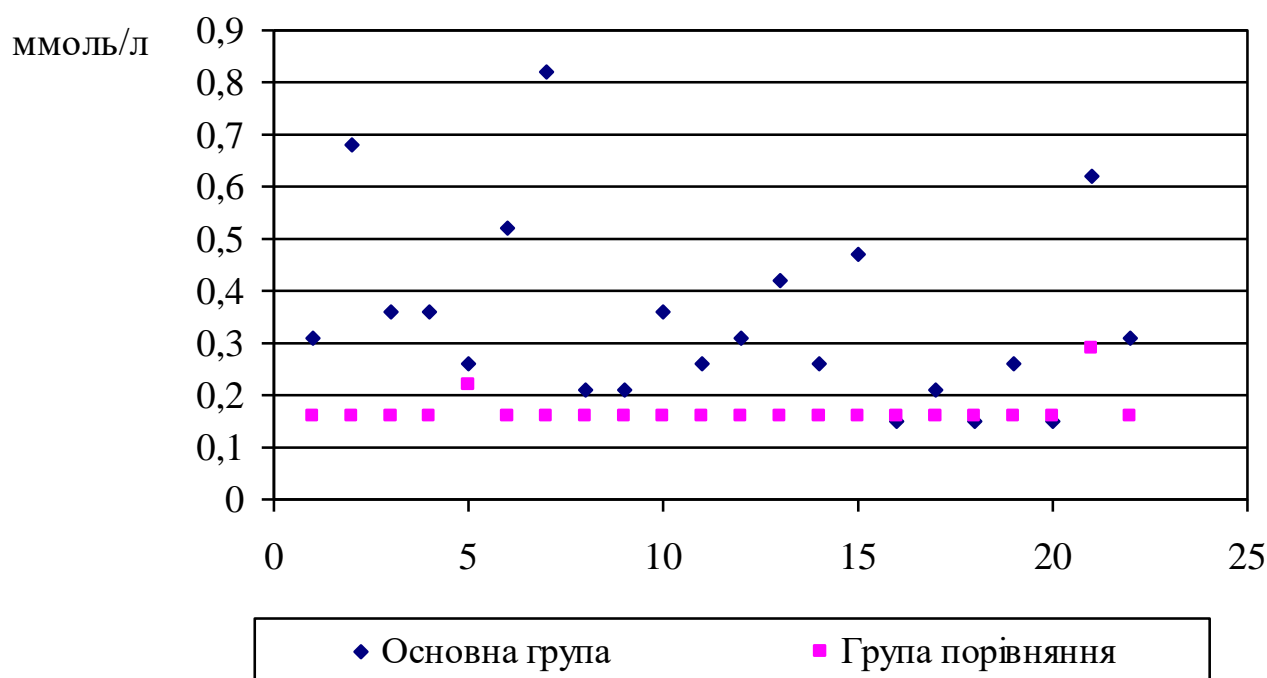
Як свідчать дані фахової літератури, науковці, що досліджували проблему дії нітратного забруднення питної води на дитячий організм, виявили також вірогідні кореляційні зв'язки середньої сили між оксидом азоту крові та вільними радикалами  $\text{NO}^\cdot$  і показниками, що характеризують стан ферментативного обміну печінки, а саме тих, які відображають рівень інтоксикації організму, цитолізу гепатоцитів та розвиток холестазу. Паралельно з утворенням  $\text{NO}^\cdot$  при нітратному навантаженні в крові дітей відмічали і формування метгемоглобінемії [45].

Таким чином, отримані результати проведених досліджень свідчать про нітратне навантаження організму в дітей основної групи, які проживали на нітратно забрудненій території і вживали питну воду з підвищеним рівнем нітратів, і про його відсутність у дітей групи порівняння, які вживали воду з централізованого водопостачання з допустимим вмістом нітратів.

### **5.5. Деякі особливості гомеостазу обстежених дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Виходячи з того, що у школярів, які проживали на нітратно-забрудненій місцевості, спостерігалось підвищення захворюваності по хворобах органів

травлення, сечовиділення тощо, ми вважали за доцільне проаналізувати біохімічні показники, які прямо та опосередковано можуть свідчити про вираженість морфофункціональних змін в цих системах та органах дитячого організму. При пероральному введенні нітрати потрапляють по системі ворітної вени в печінку, де зазнають біотрансформації [157-160]. Аналізуючи дані наших попередніх експериментальних досліджень на моделі хронічної нітратної інтоксикації, ми прийшли до висновку, що наростання активності процесів перекисного окислення ліпідів, що було нами доведено в експериментальних дослідженнях, призводило до змін мембрани гепатоцитів, яка стає більш проникливою для ряду субстанцій, в першу чергу для внутрішньоклітинних ферментів. На сьогодні одними з основних ферментів – індикаторів порушення клітин печінки є трансамінази – аспартатамінотрансфераза (АсАТ) та аланінамінотрансфераза (АлАТ). При вивченні активності АлАТ у обстежуваних нами дітей основної групи виявлені значні відхилення від рівня аналогічного показника у групі порівняння (рис. 5.9). Зокрема, ми отримали достовірне підвищення активності у межах нормативу АлАТ, що складає  $0,35 \pm 0,02$  ммоль/л проти  $0,17 \pm 0,01$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 5.9. Розподіл показників АлАТ у дітей в досліджуваних групах**



Досить широкі довірчі інтервали свідчать про варіабільність цього показника серед обстежених дітей, що обумовлено різною кількістю нітратів у колодязній воді. Розподілення білірубину показано на рис. 5.10 і табл. 5.16.

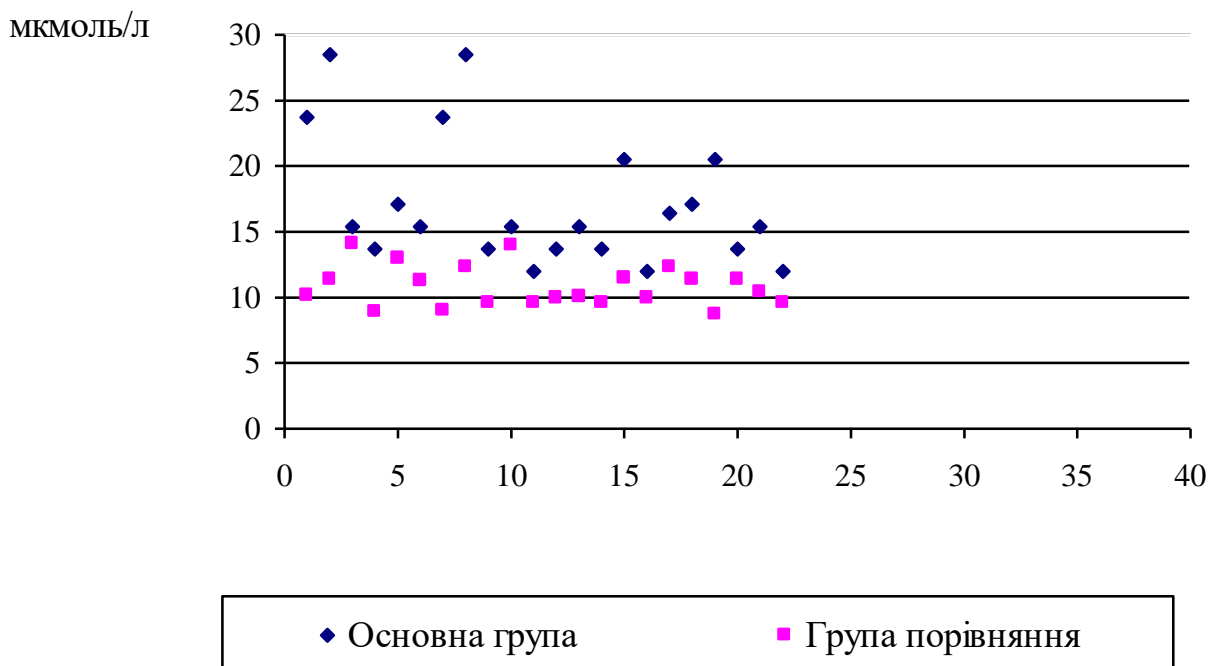


Рис. 5.10. Розподіл показників загальної фракції білірубину

Таблиця 5.16

Рівень білірубину в крові обстежених дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості

Фракції білірубину	Статистичні показники	Групи обстежених дітей		P
		основна група n=22	група порівняння n=22	
Загальний білірубін, мкмоль/л	M±m СКВ ДІ	17,16±1,06 4,98 15,08-19,24	10,84±0,33 1,57 10,18-11,5	p<0,001
Прямий білірубін, мкмоль/л	M±m СКВ ДІ	5,33±0,66 3,12 4,04-6,62	4,39±0,2 0,97 3,9-4,79	p>0,05
Непрямий білірубін, мкмоль/л	M±m СКВ ДІ	11,83±0,5 2,33 10,86-12,8	6,55±0,14 0,67 6,23-6,77	p<0,001

Статистично вірогідну тенденцію було відмічено до підвищення в межах загальноприйнятого нормативу сечовини, креатиніну і залишкового азоту сироватки крові школярів основної проти групи порівняння. У дітей, які вживали воду з надлишком нітратів рівень сечовини склав  $5,41 \pm 0,16$  (СКВ=0,74) ммоль/л відносно  $4,39 \pm 0,5$  (СКВ=0,22) ммоль/л школярів групи порівняння ( $p > 0,05$ ). Рівень залишкового азоту в цих дітей мав наступне співвідношення:  $26,4 \pm 0,46$  (СКВ=2,15) мкмоль/л проти  $24,14 \pm 0,3$  (СКВ=1,42) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Показник креатиніну в сироватці крові у школярів основної групи становив  $60,5 \pm 1,25$  (СКВ=5,85) ммоль/л відносно та  $54,55 \pm 1,3$  (СКВ=6,12) ммоль/л дітей групи порівняння ( $p < 0,01$ ). Як показало клінічне обстеження дітей найпоширенішою скаргою у них були – головні болі. З літературних джерел відомо, що підвищене надходження  $\text{NO}_3$  в організмі призводить до накопичення гуанілатциклази (цГМФ), механізм цієї дії опосередкований  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  – АТФ мембран, яка викачує ці іони з клітин і діє як вазоділятатор, спричинюючи розвиток артеріальних гіпотоній та синдрому вегетативних дисфункцій [34]. Тому, ми вважали за доцільне проаналізувати вміст магнію у обстежених дітей. У сироватці крові 86,4% (19) дітей, що вживали воду з високим вмістом нітратів, констатовано підвищення рівня магнію (від 1,01 до 1,23 ммоль/л при нормативі 0,8-1,0 ммоль/л) у той час, коли серед тих, що користувались безнітратною водою таке збільшення було тільки у 27,3% (6) школярів ( $p < 0,01$ ). Рівень  $\text{Mg}^{2+}$  в основної групи склав  $1,08 \pm 0,02$  (СКВ=0,08) проти  $0,94 \pm 0,02$  (СКВ=0,11) ммоль/л групи порівняння ( $p < 0,01$ ) (табл.5.17).

Таблиця 5.17

**Рівень магнію в крові дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Показники	Статистичні показники	Основна група (n=22)	Група порівняння (n=22)
Магній, (ммоль/л)	M±m	$1,09 \pm 0,02$	$0,93 \pm 0,02$
	СКВ	0,08	0,11
	ДІ	1,05-1,11	0,88-0,99
	p	0,001	

Скаттограма показника магнію представлена на рис. 5.11.

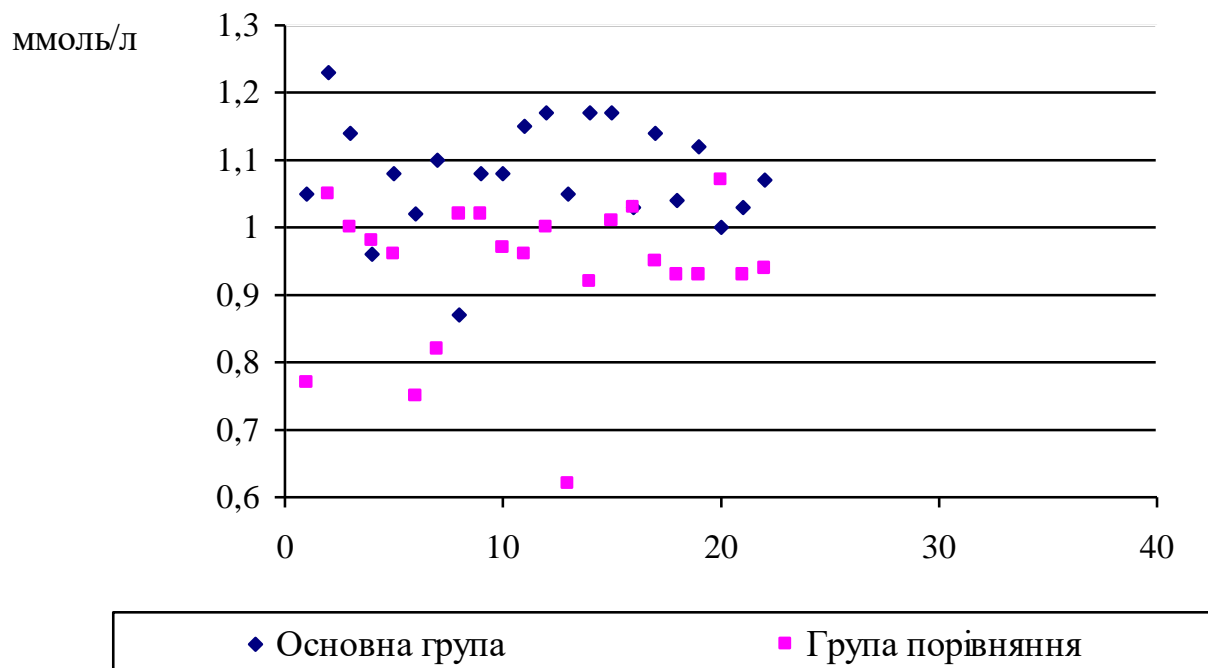


Рис. 5.11. Розподіл показників магнію у дітей

Отже, необхідно зазначити, що ми отримали досить вузькі довірчі інтервали по даному показнику в дітей основної групи, що напевно зв'язано з розвитком артеріальних гіпотоній та синдрому вегетативних дисфункцій при надлишковому нітратному навантаженні організму.

### 5.6. Оцінка стану вегетативної нервової системи у школярів, що мешкали на території з надлишком нітратів

ВНС відводиться вирішальна роль у підтримці стабільності внутрішнього середовища організму – гомеостазу. Вона чутливо реагує на будь-які зміни довкілля регулятивною реорганізацією. З літературних джерел відомо, що дві третини дітей, мешканців екологічно несприятливої місцевості мають прояви вегетативної дисфункції. Як відомо, нітроти синтезуються ендогенно у живих тканинах і крім цього, є постійно діючим фактором зовнішнього середовища, вони надходять з

питною водою, продуктами харчування тощо. Дані літератури пояснюють [93, 161] дію екзогенних та ендогенних нітритів для головного мозку та вегетативних центрів, як одно з джерел оксиду азоту (NO), який є нейромедіатором. Відомо також, що утворення метгемоглобіну призводить до розвитку гіпоксії. Отже, ефекти нітритів можуть бути обумовлені двома факторами: підвищенням NO та створенням гіпоксії. Експериментальні дослідження Т.Л. Д'яконової та В.П. Реутова показали на тваринах, що надлишкове надходження нітритів може викликати розвиток патологічних змін, які зв'язані з перезбудженням та наступною загибеллю клітин різних відділів головного мозку. Але прямі дослідження не проводили, що може дати наукове підґрунтя для фахівців [162-165].

При аналізі показників артеріального тиску, згідно оцінки з віковими нормативами у кожному окремому випадку, було відмічено, що серед дітей, які довгий час вживали воду з надлишком нітратів, мало місце більше гіпотензії 1 ступеню. Зокрема, у дітей основної групи відносний показник був склав 63,7% (51) проти 35,3% (24) у дітей групи порівняння ( $p < 0,01$ ). Відсоток гіпертензій 1 ступеню в основній групі склав 7,5% (6) проти 5,9% (4), що статистичної вірогідності не мало. Показників артеріального тиску, що відповідають віковому нормативу в основній групі було 16,2% (13) проти 58,8% (40) групи порівняння ( $p < 0,01$ ). У дітей препубертатного періоду гіпотензія спостерігалася частіше в обох групах, що обумовлено віковими особливостями, але показник був у 2 рази вищий в основній групі ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи показники артеріального тиску при розподілі за статтю, відмічено, що гіпотензії більше властиві хлопчикам, ніж дівчаткам з перевагою в 1,2 рази в обох досліджуваних групах ( $p < 0,05$ ). При аналізі частоти стрічання вегетативних дисфункцій на нітратно-забрудненій місцевості, було виявлено, що у школярів основної групи вже у препубертатному віці у 2 рази більше зареєстровано змін з боку вегетативної системи, ніж у ровесників із групи порівняння [162]. У підлітковому віці спостерігався ріст у 1,5 – 2 рази даних порушень в обох досліджуваних групах, але переважали показники серед дітей, що довгий час

користувались питною водою з надлишком нітратів та мешкали на нітратно-забрудненій місцевості (рис. 5.12.).

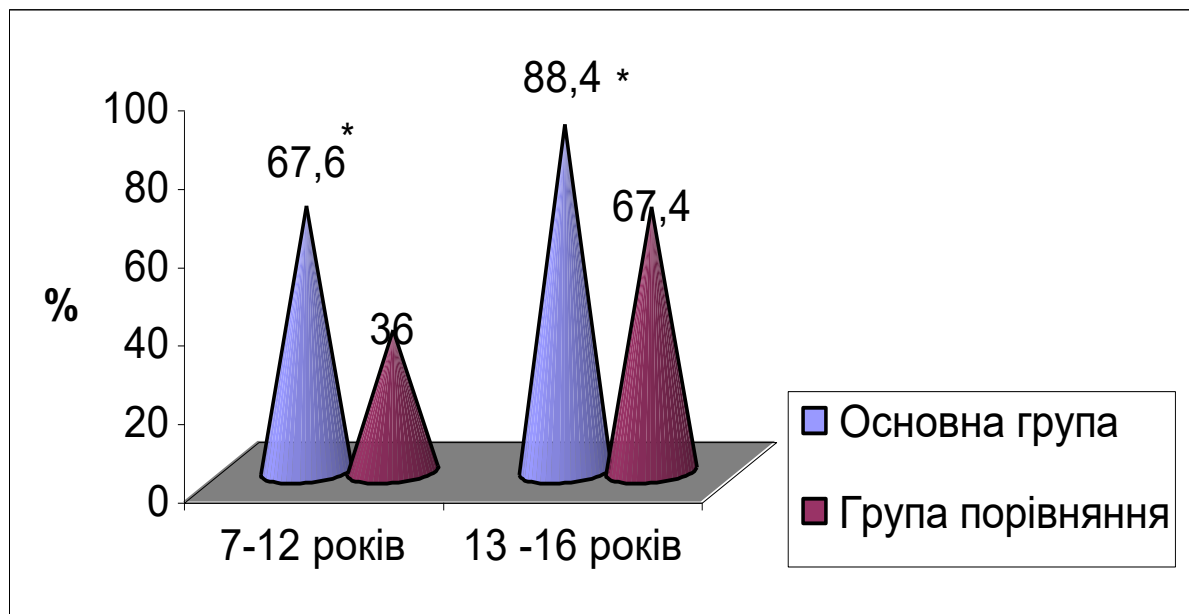


Рис. 5.12. Вегетативні дисфункції у школярів досліджуваних груп

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – відносно групи порівняння .

Оцінка результатів опитування за Вейном представлено в (табл. 5.18).

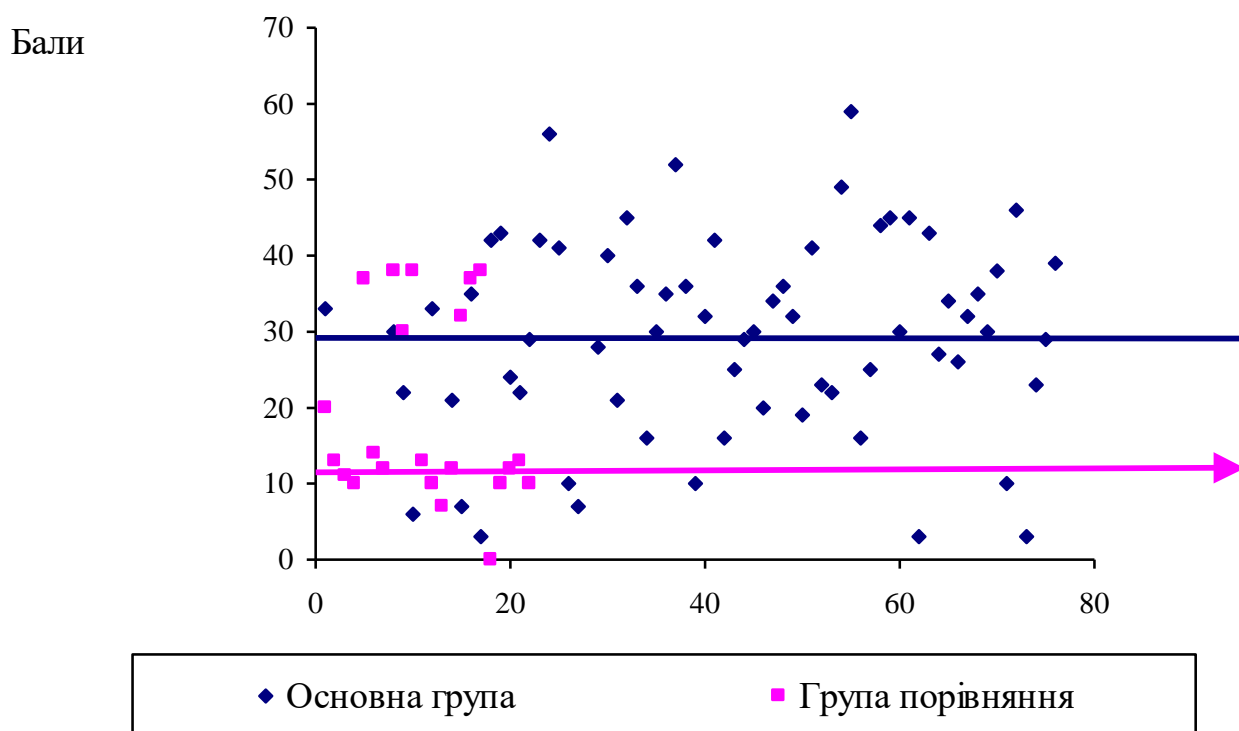
Таблиця 5.18

Порівняння тестування за опувальником Вейна, школярів 10-16 рр., що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості

Бали, згідно тесту Вейна	Статистичні показники	Основна група			Група порівняння		
		хлопці n=36	дівчата n=31	всього n=67	хлопці n=27	дівчата n=32	всього n=59
0-15	абс.	3	6	9	17	13	30
	%	8,3%***	19,4%*	3,4%***	63%	40,6%	50,8%
	ДІ	7,4-9,2	17,9-0,9	12,5-14,3	60,1-66,1	38,4-42,8	49,1-52,6
16-25	абс.	11	4	15	2	4	6
	%	30,6%*	12,9%	22,4%*	7,4%	12,5%	10,2%
	ДІ	28,8-32,4	11,6-14,2	21,3-23,5	6,4-8,4	11,3-13,7	9,4-11,01
Вище 25	абс.	22	21	43	8	15	23
	%	61,1%**	67,7%*	64,2%**	29,6%	46,9%	39%
	ДІ	58,6-63,6	64,8-70,6	62,3-66,1	27,5-31,6	44,5-49,3	37,4-40,6

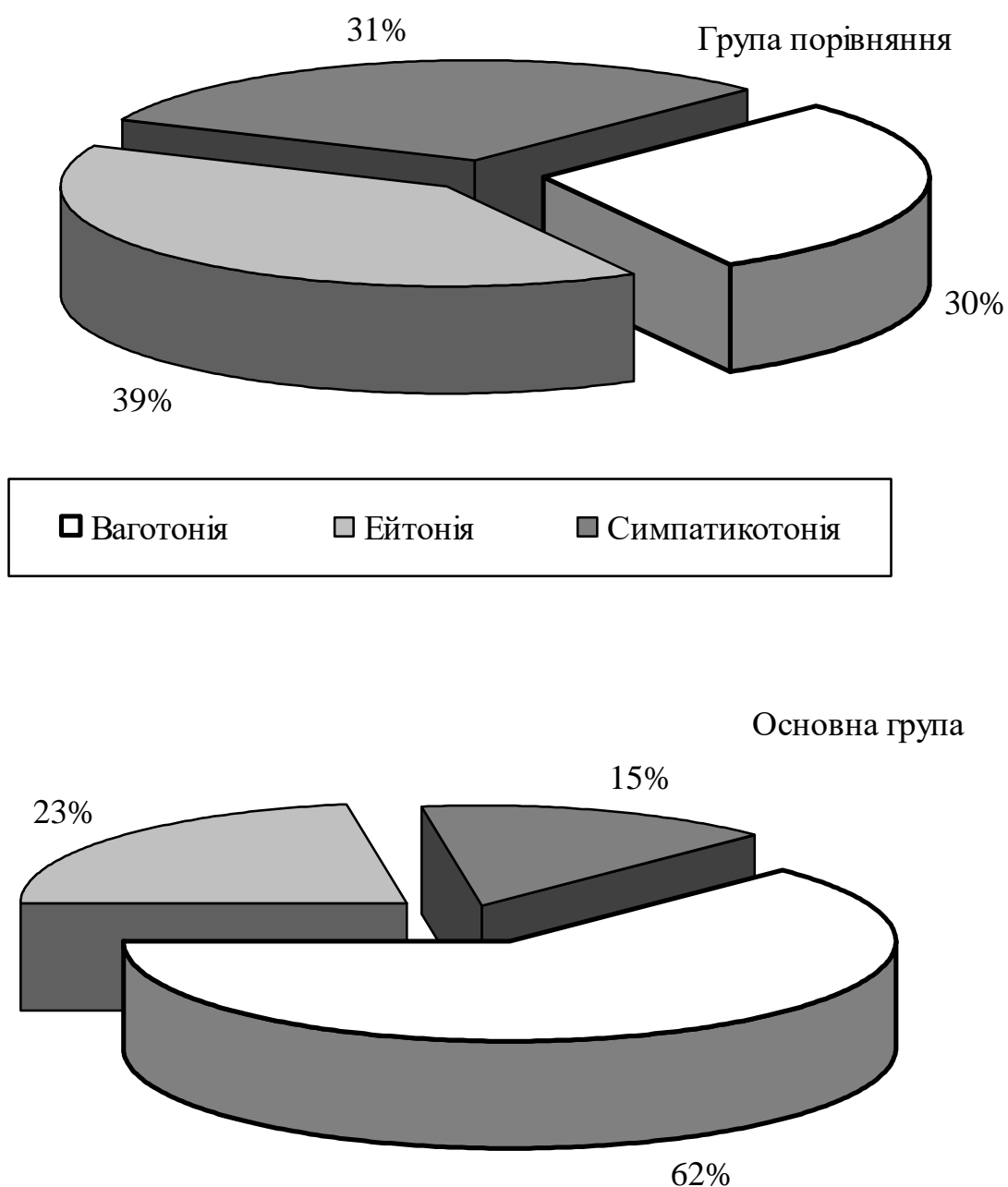
Примітка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно групи порівняння.

При оцінці результатів тестування за опитувальником Вейна для масових медоглядів кількість балів (0-15), що відповідала нормативу, зафіксована у 3,8 разів менше в дітей від 10 до 16 років, що вживали воду з надлишком нітратів, відносно школярів, які користувались водопроводом з вірогідністю ( $p < 0,01$ ). У групі порівняння кількість балів, що характеризувала наявність вегетативної дисфункції, зустрічалась у 1,5-2 рази більше у дівчаток, а в основній групі навпаки – у 0,5 рази у хлопців. Графічне відображення результатів опитування за Вейном представлено на рис. 5.13. Як свідчать дані скаттограми, медіана ( $Me_1$ ) показника опитування за Вейном у дітей основної групи дорівнювала 30 балам, в той час як у дітей групи порівняння медіана ( $Me_2$ ) дорівнювала 13 балам.



**Рис. 5.13. Розподіл результатів опитування за Вейном у дітей**

Згідно індексу Кердо, який характеризує в організмі переважання певного типу вегетативної системи у школярів, що проживали на нітратно-забрудненій місцевості ( $n=80$ ) була виявлена тенденція до ваготонії у 21,3% (17) проти 10,2% (7) групи порівняння ( $n=68$ ) з достовірністю ( $p < 0,05$ ). Оцінка вихідного вегетативного тону по даним КІГ представлено на рис. 5.14.



**Рис. 5.14. Розподіл дітей досліджуваних груп за станом вихідного вегетативного тону**

Оцінюючи вихідний вегетативний тонус по даним КІГ, згідно індексу Баєвського, було виявлено у основній групі, що відносне значення ейтонії склало у 1,8 рази менше, ніж у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Ваготонія становила у 2,1 рази більше в школярів, що проживали на нітратно-забрудненій території відносно дітей, які мешкали на сприятливій відносно нітратів місцевості ( $p < 0,01$ ).

Аналіз вихідного тонусу у обстежених дітей залежно від статі виявив більш частіше стрічання ваготонії у дівчат, ніж у хлопців у основної групи (табл.5.19). У той час, як у дітей групи порівняння ваготонія частіше мала місце у хлопців.

Таблиця 5.19

**Порівняння вихідного вегетативного тонусу за даними КІГ у школярів, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Вихідний тонус	Статистичні показники	Основна група			Група порівняння		
		хлопці n=43	дівчата n=37	всього n=80	хлопці n=29	дівчата n=39	всього n=68
Ейтонія	абс.	11	7	18	10	17	27
	%	25,6	18,9*	22,5*	34,5	43,6	39,7
	ДІ	24,1-27,1	17,5-20,3	21,3-23,5	32,4-36,6	41,5-45,7	38,2-41,2
Ваготонія	абс.	25	25	50	10	10	20
	%	58,1*	67,6***	62,5***	34,5	25,6	29,5
	ДІ	55,8-60,4	64,9-70,2	60,8-64,2	32,4-36,6	24,01-27,2	28,2-30,7
Симпатикотонія	абс.	7	5	12	9	12	21
	%	16,3*	13,5*	15*	31	30,8	30,8
	ДІ	15,1-17,5	12,3-14,7	14,2-15,8	29,1-33,02	29,1-32,5	29,5-2,11

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно групи порівняння.

При оцінці вегетативної реактивності по даним КОП, встановлено, що у 37,5% (30) дітей основної групи був відмічений гіперсимпатикотонічний тип реактивності, проти 27,9% (19) школярів групи порівняння, що статистичної вірогідності не мало ( $p > 0,05$ ). Переважання гіперсимпатикотонічної реактивності у дітей являється характерною адаптаційно-приспосувальною реакцією організму на дію різних негативних чинників як із зовні, так і у відповідь на патологічні зміни внутрішніх органів та систем.

Літературні джерела свідчать, що серед дітей з хронічними захворюваннями, адаптованих до стресових факторів зовнішнього середовища частіше переважає



ваготонія, але компенсованій стадії відповідає поєднання з парасимпатикотонічною або нормотонічною реактивністю [77, 165, 166].

При аналізі даних КОП дітей основної групи, що були під спостереженням, таке поєднання спостерігалось у 37,5% (25) випадків проти 14,7% (10) дітей у групі порівняння з вірогідністю ( $p < 0,05$ ). Але також у школярів, що довгий час вживали питну воду з надлишком нітратів відмічалось у 37,5% (25) проти 13,2% (9) дітей, які користувались водопроводом, поєднання ваготонії з гіперсимпатикотонічною реактивністю з вірогідністю ( $p < 0,05$ ), що відповідає стадії субкомпенсації [77]. Серед дітей основної групи поєднання вихідного вегетативного тону симпатикотонії та гіперсимпатикотонічної реактивності склало 6,3% (5) проти 14,7% (10) однолітків з групи порівняння, що статистичної вірогідності не мало ( $p > 0,05$ ).

Р.М. Баєвський вважає, що основними критеріями для розмежування здоров'я, донозологічних станів, передхвороби та хвороби є показники, які характеризують адаптаційні можливості організму і його гомеостатичні компенсаторні властивості [167].

Оскільки вегетативні порушення мають широку гамму клінічних проявів і переважно відображають стан емоційної патології [168-170], було проаналізовано опитування по тесту Айзенка у дітей з 10 років обох досліджуваних груп. Серед школярів основної групи спостерігалось збільшення дітей, особливо серед хлопчиків, для яких характерно емоційна лабільність, занепокоєність, збудливість, депресивність.

Серед дітей з психоемоційною характеристикою холерик-екстраверт та меланхолік-інтроверт, які довгий час користувались питною водою з надлишком нітратів та мешкали на нітратно-забрудненій території, частіше у 2,1 рази стрічалися вегетативні дисфункції, чим серед ровесників з аналогічними психоемоційними даними з екологічно-чистої місцевості ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, на основі отриманих нами даних можна зробити висновок, що тривале надходження до організму дітей підвищених доз нітратів провокує дисрегуляцію активності парасимпатичного та симпатичного відділів ВНС. Напевне, даний стан обумовлений виснаженням процесів мобілізації ресурсів,

зниженням комплексу компенсаторно-приспосувальних та резервних можливостей організму.

**Матеріали 5 розділу опубліковані в статтях:**

- Пікуль К.В. Стан здоров'я дітей, які вживають воду з індивідуальних колодязів, що містять підвищений рівень нітратів // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава, 2002. – № 2. – С. 70-74;
- Пікуль К.В. Соматична патологія у школярів, що проживають на нітратно-забрудненій території // Буковинський медичний вісник. – Чернівці, 2002. – Т. 7, № 1. – С. 67-69;
- Пікуль К.В. Аномалії розвитку у дітей з нітратно-забрудненої території // Довкілля та здоров'я. – Київ, 2003. – № 2. – С. 18-20;
- Пікуль К.В. Стан здоров'я школярів в умовах нітратного навантаження організму // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – Київ, 2004. – № 2. – С. 39-43.

**Дані 5 розділу обговорені та опубліковані в матеріалах тез-доповідей наукових конференцій:**

- Пікуль К.В. Особливості фізичного розвитку та захворюваності в дітей у залежності від рівня нітратів у питній воді // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції “Актуальні питання теоретичної та практичної медицини”. – Суми, 2002, – С. 45;
- Пікуль К.В. Соматична патологія у школярів, що проживають на нітратно-забрудненій території // Матеріали науково-практичної конференції “Здорова дитина: ріст, розвиток та проблеми норми у сучасних умовах”. – Чернівці, 2002. – С. 59-60.

## РОЗДІЛ 6

# КАТАМНЕСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ТА ЗАХВОРЮВАНOSTІ ДІТЕЙ НА 1 РОЦІ ЖИТТЯ, ЧИЇ МАТЕРІ ПОСТІЙНО ПРОЖИВАЛИ НА НІТРАТНО-ЗАБРУДНЕНІЙ ТЕРИТОРІЇ

### 6.1. Пренатальний анамнез та фізичний розвиток малюків 1 року життя

Враховуючи отримані дані, щодо підвищення захворюваності дітей віком від 7 до 16 років, які мешкали на нітратно-забруднених територіях та внаслідок цього їх дисгармонійного фізичного розвитку, цілком логічно було проаналізувати фізичний розвиток та захворюваність дітей на першому році життя, тобто визначити фактори ризику формування патології з метою розробки профілактичних заходів збереження здоров'я дітей [171, 172].

Підтвердження нітратного навантаження на організм малюків та їх матерів під час вагітності з досліджуваних територій проживання, згідно даних медичної документації, ми могли прослідкувати тільки з 1997 року, коли був виданий наказ обласного відділу охорони здоров'я “Про обов'язкове обстеження на вміст нітратів води з індивідуальних шахтних колодязів вагітних жінок та дітей до 1 року районними СЕС”. Для цього ми проаналізували історії розвитку дітей, що народились у 1997-2000 роках (n=143), матері яких довгий час мешкали на нітратно-забруднених територіях та користувались питною водою з власних колодязів із надлишком нітратів. Ці діти склали основну групу. Групу порівняння становили n=119 малюків, які мешкали на екологічно чистій місцевості відносно нітратів.

Для забезпечення вірогідності та узагальнення результатів нашого дослідження та для мінімізації систематичних та випадкових помилок було проведено детальний статистичний аналіз соматичного, репродуктивного та акушерського анамнезу за даними історій вагітності та пологів матерів досліджуваних дітей з повною характеристикою постнатального періоду життя немовлят.

Стан здоров'я батьків є важливим фактором, який визначає подальший розвиток дитини та її стійкість до негативних факторів зовнішнього середовища, тому ми проаналізували розподіл за групами здоров'я матерів дітей. В обох групах переважна частина матерів мала першу та другу групи здоров'я. Але у основній групі була більша кількість матерів з II групою – 86% (123) відносно 49,6% (59) групи порівняння ( $p < 0,001$ ). Третя група здоров'я в основній групі склала 7% (10) жінок, а у групі порівняння – 5% (6), що статистично вірогідної різниці не мало ( $p > 0,05$ ). Як свідчать дані таблиці, найпоширенішою патологією під час вагітності були анемія та гестоз вагітних. Наші показники співпадають з думкою інших вчених, які свідчать про розповсюдженість в останні роки даної патології (табл.6.1).

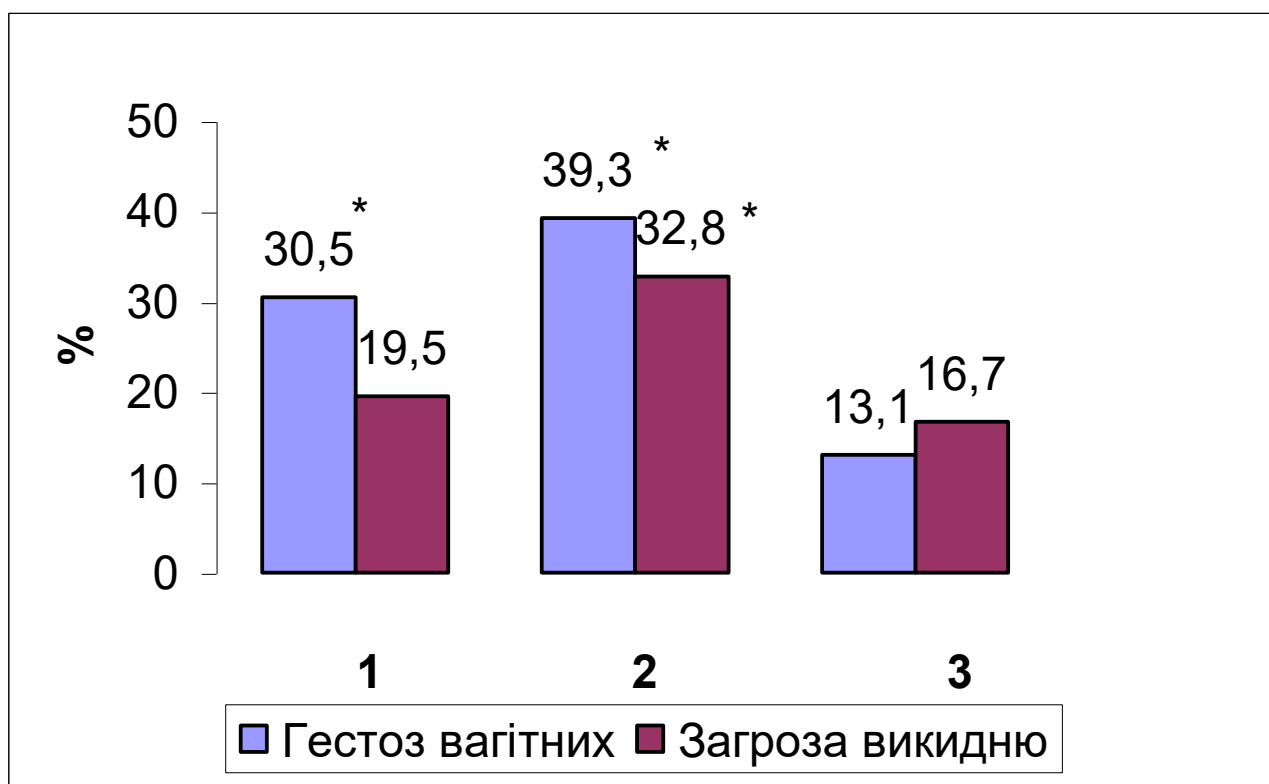
Таблиця 6.1

**Характеристика перебігу вагітності матерів, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Перебіг вагітності	Показники	Основна група			Група порівняння		
		хлопці n=80	дівчата n=63	всього n=143	хлопці n=63	дівчата n=56	всього n=119
Фізіологічний перебіг	абс.	4	6	15	30	25	55
	%	6,3%***	15,9%*	10,5%***	47,6%	44,6%	46,2%
	ДІ	5,7- 6,8	14,9- 16,9	10,1- 11	45,9- 49,3	42,8- 46,3	45- 47,4
Дефіцитна анемія	абс.	52	33	85	18	11	29
	%	65%***	52,4%**	59,4%***	28,6%	19,6%	24,4%
	ДІ	63,2- 66,8	50,6- 54,2	58,1- 60,6	27,3- 29,9	18,4- 20,8	23,5- 25,3
Гестоз вагітних	абс.	33	16	49	7	13	20
	%	41,3%***	25,4%*	34,3%**	11,1%	23,2%	16,8%
	ДІ	39,9- 42,7	24,7- 26,6	33,3- 35,3	10,3- 11,9	21,9- 17,5	25,2- 27,4
Загроза викидню	абс.	21	15	36	13	8	21
	%	26,3%	23,8%**	25,2%**	20,6%	14,3%	17,6%
	ДІ	25,2- 27,4	22,6- 25,0	24,4- 26,0	19,5- 21,7	13,3- 15,3	16,8- 18,4

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно групи порівняння.

Стан здоров'я жінки у значній мірі впливає на перебіг вагітності [172]. При аналізі вагітності виявлено, що відсоток фізіологічного перебігу був у 4,4 рази нижчим у матерів основної групи, ніж у матерів групи порівняння ( $p < 0,01$ ). Відмічено зниження процентного відношення у 7,6 разів даного показника у матерів, які виношували хлопчиків у основній групі проти групи порівняння ( $p < 0,001$ ), тоді ж як серед жінок вагітних дівчатками спостерігали фізіологічний перебіг у 2,8 разів менше відповідно. На нашу думку така різниця обумовлена тим, що жінки тривалий час мешкали у нітратно-забруднених районах. Наукові дослідження, проведені в штаті Індіана (США) встановили, що вживання нітратнозабрудненої води вагітними жінками призводить до самовільних викиднів і тільки при заміні води у цих жінок можливий фізіологічний перебіг вагітності, що ми спостерігали в основній групі, де 1 підгрупу складала жінки, що мали рівень нітратів у колодязях  $50-300\text{мг/дм}^3$ , а другу –  $301-2200\text{мг/дм}^3$  (рис.6.1).



**Рис. 6.1. Патологія вагітності у матерів дітей досліджуваних груп**

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей відносно групи порівняння;

1 – основна група 1 підгрупа; 2 – основна група 2 підгрупа; 3 – група порівняння.

Доведено, що нітратне навантаження на організм вагітних реалізується у передчасних пологах – у 33%, прееклампсії – 23% (Tabacova). Безумовно, мешканням жінки у нітратно-забруднених районах можна пояснити і вірогідно більшу кількість анемії під час вагітності у матерів основної групи відносно групи порівняння. Зокрема, анемія під час вагітності у жінок основної групи мала місце у 2,4 рази більше випадків, ніж у жінок групи порівняння ( $p < 0,001$ ). Багато вчених вказують на взаємозв'язок між наявністю анемії під час вагітності, ступенем її тяжкості та наявністю анемії у дітей раннього віку [173]. Тому, ми вважали за доцільне порівняти поширення анемії за ступенем їх тяжкості у матерів досліджуваних груп. Характеристика рівня гемоглобіну представлена на таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

**Показники рівня гемоглобіну в матерів під час вагітності, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Гемоглобін	Статистичні показники	Основна група			Група порівняння		
		хлопці n=75	дівчата n=58	всього n=133	хлопці n=56	дівчата n=52	всього n=108
Нижче 90г/л	абс.	7	3	10	0	1	1
	%	9,3%*	5,2%	7,5%**	0	2%	0,9%
	ДІ	8,6-9,9	4,6-5,8	7,1-7,9	0	1,6-2,4	0,7-1,1
91-100 г/л	абс.	28	17	45	8	4	12
	%	37,3%*	29,3%**	33,8%***	14,3%	7,7%	11,1%
	ДІ	35,9-38,7	27,9-30,7	32,8-34,8	13,3-15,3	7,1-8,5	10,5-11,7
101-110 г/л	абс.	24	18	42	14	8	22
	%	32%*	31%*	31,6%*	25%	15,3%	20,4%
	ДІ	30,7-33,3	29,6-32,4	30,6-32,6	23,7-26,3	14,2-16,4	19,5-21,2
Вище 110 г/л	абс.	16	20	36	34	39	73
	%	21,4%***	34,5%***	27,1%***	60,7%	75%	67,6%
	ДІ	20,4-22,4	33,1-36,1	26,2-27,9	58,7-62,7	72,7-77,3	66,1-69,1

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно групи порівняння.

Під час вагітності у матерів дітей основної групи удвічі переважала дефіцитна анемія першого ступеню, проти групи порівняння. Середній рівень гемоглобіну у матерів під час вагітності, що користувались питною водою з підвищеним вмістом

нітратів становив  $104,8 \pm 0,96$  (СКВ=11,2)г/л при  $n=136$  проти  $115 \pm 1,01$  (СКВ=10,4)г/л при  $n=107$ , жінок групи порівняння ( $p < 0,01$ ). У матерів вагітних хлопчиками показник гемоглобіну в обох групах був дещо нижчим –  $103,4 \pm 1,4$  (СКВ=11,6)г/л при  $n=75$  в дослідній та  $113,7 \pm 1,4$  (СКВ=10,04)г/л при  $n=53$ , тоді ж як у жінок, що виношували дівчаток його рівень складав  $106,5 \pm 1,35$  (СКВ=10,5)г/л при  $n=60$  у основній та  $116,7 \pm 1,47$  (СКВ=10,6) г/л при  $n=52$  у групі порівняння ( $p < 0,01$ ).

Згідно літературних джерел, гестози вагітних посилюють залізодефіцит. У цей період транспорт заліза від матері до плоду зростає у 10 разів, а при фетоплацентарній недостатності плацента більш інтенсивно захвачує залізо, яке може надходити з гемоглобіну матері [109]. Тому, ми маємо таке поширення гестозів і дефіцитних анемії у вагітних. Зіставляючи дані наших досліджень по частоті зустрічання гестозів вагітності у матерів ми виявили, що у основній групі спостерігається у 2 рази більше, чим у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Статистично вірогідною ( $p < 0,001$ ) була різниця у жінок вагітних хлопчиками – 41,3%(33) проти 11,1% (7).

Ускладнення під час вагітності у матерів дітей основної групи відобразились зменшенням масової частки пологів фізіологічного перебігу – 69,9% (100) проти 81,5% (97) у групі порівняння ( $p < 0,05$ ).

У основній групі спостерігалась тенденція до збільшення новонароджених дітей з внутрішньоутробною гіпоксією плоду, що певно було обумовлено дефіцитною анемією вагітних матерів та гемічною гіпоксією. Так, серед новонароджених з нітратно-забрудненої території відмічено 16,8% (24) проти 4,2% (5) немовлят з відносно екологічно чистої місцевості ( $p < 0,01$ ).

Вивчення стану здоров'я дітей першого року життя включає перш за все характеристики фізичного розвитку новонародженого малюка та його динаміку на протязі року [116, 117]. При аналізі у процентному відсотку вага при народженні у дітей від 3001г до 3999г у основній групі зустрічалась в 1,3 рази менше проти групи порівняння ( $p < 0,001$ ). Нижчу за 3000г – мали немовлята у основній групі в 1,9 разів частіше відносно новонароджених групи порівняння ( $p < 0,001$ ). Малюків народжених з вагою вище 4000г було у 2,1 рази більше в матерів, що вживали воду з

колодязів з підвищеним вмістом нітратів проти вагітних жінок, які користувались водопроводом з вірогідність відмінностей ( $p < 0,01$ ). Маса та зріст новонароджених дітей досліджуваних груп при розподілі за статтю представлена на табл. 6.3. та 6.4.

Таблиця 6.3

**Маса тіла новонароджених дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Маса тіла	Показники	Основна група			Група порівняння		
		хлопці n=80	дівчата n=63	всього n=143	хлопці n=63	дівчата n=56	всього n=119
3001-3999г	абс.	46	42	88	55	41	96
	%	57,5%***	66,7%	61,5%*	87,3%	73,2%	80,6%
	ДІ	55,8-59,2	64,7-68,7	60,2-62,3	85-89,6	71,1-75,4	78,9-82,2
Нижче 3000г	абс.	19	18	37	5	11	16
	%	23,8%*	28,6%	25,9%*	7,9%	19,6%	13,4%
	ДІ	22,7-24,9	27,3-29,9	25,1-26,7	7,2-8,6	18,4-20,8	12,7-14,1
Вище 4000г	абс.	15	3	18	3	4	7
	%	18,8%*	4,8%	12,6%*	4,8%	7,1%	5,9%
	ДІ	17,9-19,7	4,3-5,3	12,1-3,2	4,3-3,2	6,4-7,8	5,5-6,3

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно групи порівняння.

Таблиця 6.4

**Зріст новонароджених дітей, що мешкали на території з надлишком нітратів та екологічно чистій місцевості**

Зріст	Показники	Основна група			Група порівняння		
		хлопці n=80	дівчата n=63	всього n=143	хлопці n=63	дівчата n=56	всього n=119
Нижче 50см	абс.	9	9	18	2	6	8
	%	11,3%*	14,3%	12,6%*	3,2%	10,7%	6,7%
	ДІ	10,6-12,1	13,4-15,2	12,1-13,2	2,8-3,6	9,8-11,6	6,2-7,2
Вище 52см	абс.	31	18	49	30	18	48
	%	38,8%	28,6%	34,3%	47,6%	32,1%	40,3%
	ДІ	37,4-40,2	27,88-29,9	33,3-35,3	45,9-49,3	30,6-33,3	39,2-41,4

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$  – відносно групи порівняння.



Розбіжностей при аналізі зросту при народженні у дітей обох груп ми не виявили, що склало  $51,9 \pm 0,18$  (СКВ=2,1)см у основній та  $51,8 \pm 0,21$  (СКВ=2,3)см у групі порівняння ( $p > 0,05$ ). Проте малюків, які мали зріст нижче 50см було у основній групі у 1,9 рази більше проти групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні обводу голови та грудної клітки у новонароджених досліджуваних груп значної різниці не виявлено. Так в основній групі обвід голови склав  $34,3 \pm 0,12$  (СКВ=1,5)см проти  $34,2 \pm 0,15$  (СКВ=1,67)см групи порівняння ( $p > 0,05$ ). Обвід грудної клітки у новонароджених дітей з нітратно-забрудненої території був  $33,3 \pm 0,28$  (СКВ=3,4)см проти  $33,5 \pm 0,31$  (СКВ=3,4)см тих, матері яких користувались централізованим водопроводом ( $p > 0,05$ ).

На природному вигодовуванні до 3 місяців життя знаходилось 94,5% ( 135) і до 6 місяців – 86% (123) малюків у основній та відповідно у групі порівняння – 94,2% (112 ) і 82,4% (98) дітей, що практично урівнювало вплив даного фактору на фізичний розвиток немовлят обох груп.

У 3 місяці життя вага хлопчиків основної групи була дещо вищою і становила  $6061,1 \pm 87,9$  (СКВ=786,4)г проти  $5943,4 \pm 86,3$  (СКВ=689,1)г у групі порівняння, тоді ж як дівчатка гірше набирали вагу, що відповідно становило  $5701,2 \pm 82,3$  (СКВ=652,9)г проти  $6042,3 \pm 111,9$  (СКВ=837,6)г ( $p < 0,01$ ).

Показник зросту в 3 місяці у основній групі в обох статей був нижчим, чим у групі порівняння та мав середнє значення відповідно  $59,2 \pm 0,3$  (СКВ=3,1)см проти  $60,6 \pm 0,3$  (СКВ=3,7)см ( $p < 0,01$ ). Хлопчики основної групи в цьому віці мали зріст  $59,9 \pm 0,3$  (СКВ=2,6)см, а в групі порівняння –  $61,5 \pm 0,5$  (СКВ=4,06)см, а дівчатка відповідно –  $58,4 \pm 0,4$  (СКВ=3,5)см проти  $59,8 \pm 0,4$  (СКВ=3,2)см ( $p < 0,05$ ).

У відносних значеннях в 1 рік життя гіпотрофія 1-2 ступеню в основній групі становила 4,2% (6) та 0,8% (1) у групі порівняння ( $p < 0,01$ ). Стрічання паратрофії в цьому віці склала у досліджуваних групах – 9,8% (14) і 6,7% (8) відповідно, але статистичної різниці не мала. Наші результати підтверджуються даними експериментальних досліджень інших науковців, які свідчать, як про затримку так і

про прискорення фізичного розвитку в потомства тварин у яких під час вагітності та у перші місяці життя моделювали нітратну інтоксикацію [18].

Враховуючи, що рівень нітратів у колодязній воді, якою користувалися жінки різний, ми розподілили дітей на дві підгрупи в залежності від рівня нітратів. I підгрупу склали матері, у яких рівень нітратів у колодязній воді був 50-300мг/дм<sup>3</sup>, II групу жінки, які використовували воду для приготування їжі з рівнем нітратів 301-2200мг/дм<sup>3</sup>. У наших дослідженнях достовірної різниці ваги та зросту між новонародженими обох підгруп основної групи у залежності від рівня нітратів не було, що складало у I підгрупі – 3398,2±56,4 (СКВ=511,1)г та 51,7±0,2 (СКВ=1,9)см проти дітей II підгрупи – 3348,3±67,34 (СКВ=526)г та 51,9±0,4 (СКВ=3,1)см (p>0,05) Але на 3 місяці життя малюки II підгрупи, мали фізичний розвиток вищий, тобто їх вага і зріст складали відповідно – 6086,9±81,9 (СКВ=750,7)г та 60,5±0,26 (СКВ=2,4)см проти дітей I підгрупи (5705,1±80,2 (СКВ=626)г та 57,7±0,4 (СКВ=3,1)см.

Таким чином, серед матерів, які мешкали під час вагітності на території з надлишком нітратів, найпоширенішою патологією були дефіцитна анемія, гестоз вагітності та загроза викидню, що відобразилось зменшенням масової частки пологів фізіологічного перебігу та збільшенням новонароджених дітей, що перенесли внутрішньоутробну гіпоксію плоду, а також збільшення кількості немовлят, які мали при народженні вагу тіла нижче 3000г та вище 4000г. Починаючи з перших місяців життя фізичний розвиток малюків основної групи відрізнявся від фізичного розвитку дітей групи порівняння, що проявлялось збільшенням гіпотрофій на 1 році життя.

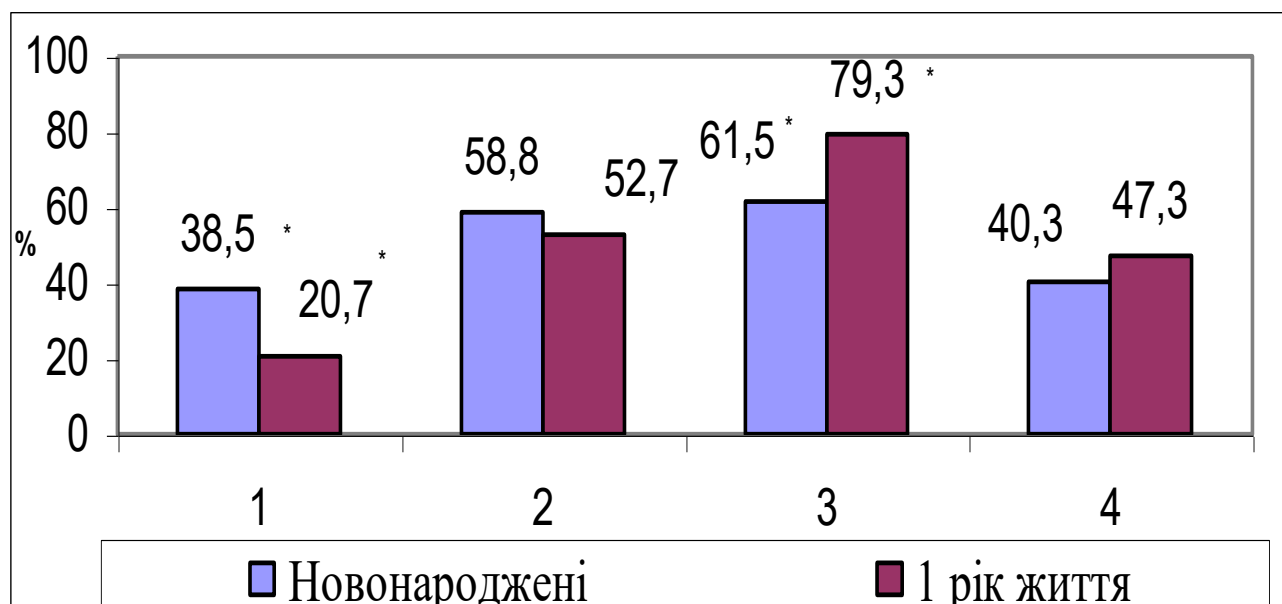
## **6.2. Стан здоров'я та захворюваність немовлят, що мешкали в умовах нітратного навантаження довкілля**

Оцінюючи стан здоров'я та захворюваність, новонароджених дітей було розділено за диспансерними групами здоров'я, що виставлені неонатологом пологового будинку. Так, серед немовлят, мами яких проживали на нітратно-

забрудненій території під час вагітності, першу групу здоров'я становили 38,5% (55) новонароджених при (n=143) проти 58,8% (71) тих, чиї матері користувались централізованим водопроводом (n=119) з вірогідністю відмінностей ( $p < 0,01$ ). В основній групі спостерігається збільшення кількості малюків, які мали другу групу здоров'я, що представлено наступним чином: 60,8% (87) проти 40,3% (48) у групі порівняння ( $p < 0,01$ ). Третю групу здоров'я ми спостерігали 0,7% (1) випадків тільки у основної групи, що статистичної вірогідності не мало.

При розподілі за статтю відмічалось зниження кількості першої та збільшення числа другої групи здоров'я серед малят обох статей, але з вірогідною різницею тільки у хлопчиків з нітратно-забрудненої території. Першу групу здоров'я мало 32,5% (26) при (n=80) хлопчиків основної проти 63,5% (40) при (n=63) групи порівняння ( $p < 0,01$ ), тоді як у дівчаток цей показник склав 46% (29) при (n=63) проти 55,4% (31) при (n=56) випадків ( $p > 0,05$ ). Друга група здоров'я була представлена наступним чином: серед новонароджених від матерів, що користувались водою з надлишком нітратів – хлопчики становили 66,5% (53) проти 36,5% (23) тих, які народжені від матерів, що користувались водопроводом ( $p < 0,01$ ); дівчатка – 54% (34) проти 44,6% (25) при ( $p > 0,05$ ).

Із збільшенням рівня нітратів у питній воді, яку вживали вагітні жінки, кількість новонароджених дітей з першою групою здоров'я зменшувалась і відповідно збільшувалась з другою групою здоров'я. При аналізі розподілу за рівнем нітратів та місцем проживання немовлят першу групу здоров'я у I підгрупі склали 1,3 рази менше проти групи порівняння з вірогідністю розбіжностей ( $p < 0,05$ ); в II підгрупі таких малят було в 1,7 рази менше, ніж у групі порівняння ( $p < 0,01$ ). У новонароджених малюків з другою групою здоров'я відносні величини мали наступні значення: у I підгрупі було у 1,3 рази менше та у II – у 1,5 рази менше відносно групи порівняння при ( $p < 0,01$ ). До кінця першого року життя у основній групі проти групи порівняння значно зменшилась кількість дітей з I групою здоров'я та відповідно збільшилась з другою. Порівняльна характеристика відносного числа новонароджених та дітей 1 року життя по групах здоров'я представлена на рисунку 6.2.



**Рис. 6.2. Групи здоров'я малюків досліджуваних груп**

**Примітка.\*** –  $p < 0,01$  – вірогідність відносно групи порівняння; 1 – перша група здоров'я у дітей основної групи; 2 – перша група здоров'я у дітей групи порівняння; 3 – друга група здоров'я у дітей основної групи; 4 – друга група здоров'я у дітей групи порівняння.

Відомо, що нітрозосполуки мають мутагенну дію. Вчені, які вивчали мутагенну дію нітратів та нітрозосполук в експерименті на вівцях, свинях, білих щурах, відмічали мутації у потомства досліджуваних тварин. У літературі описано властивість не самих безпосередньо нітратів до мутацій, а азотистої кислоти, яка утворюється у процесі хімічних перетворень останніх, але не до кінця досліджена дія вільних радикалів  $\text{NO}^\cdot$ , які можуть також виступати модифікаторами структур ДНК [40, 56]. Тому, ми проаналізували поширення малих аномалій розвитку серед обстежених дітей.

Частота стрічання аномалій розвитку, які були діагностовані лікарями при плановому диспансерному обстеженні до 1 року в дітей, що мешкали на нітратно-забрудненій території, порівняно з тими, що проживали в екологічно чистій місцевості вірогідно вища. У основній групі відмічалось 18,9% (27) випадків проти 9,2% (11) групи порівняння ( $p < 0,01$ ). При аналізі розподілу дітей за статтю та рівнем нітратів у питній воді, якою користувались вагітні матері, більше зустрічається

аномалій розвитку в хлопчиків з території мешкання, де концентрація нітратів у шахтних колодязях складала від 301 до 2200 мг/дм<sup>3</sup>, що відповідає 24,2% (8) проти 12,2% (6) випадків у групі порівняння ( $p < 0,01$ ).

За структурою найчастіше зустрічались такі аномалії у основній групі: гемангіома шкіри, вроджена вада серця, аномалії сечостатевої системи, але достовірно виділити певний різновид не було можливим в умовах випадкової вибірки, що дає підгрунття для масштабного моніторингу та більш широкого вивчення іншими науковцями [40].

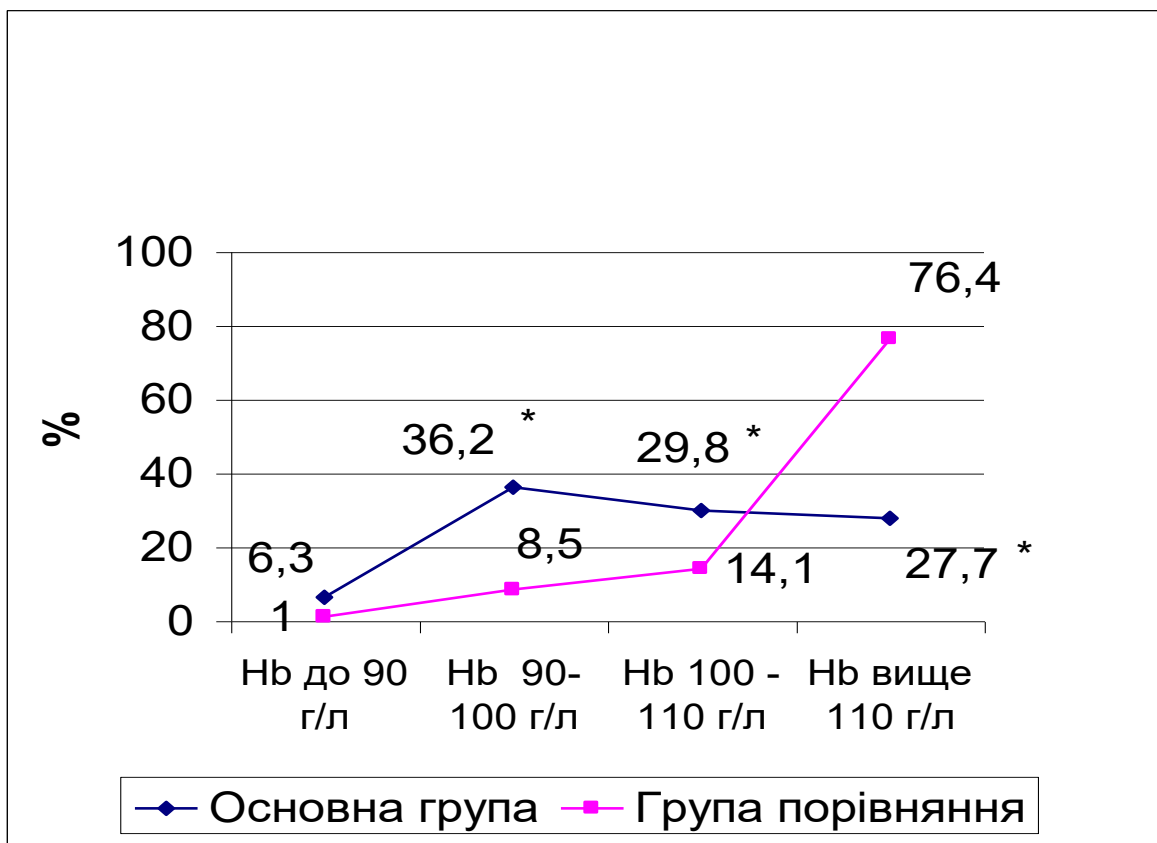
На першому році життя у дітей основної групи у два рази частіше зустрічалась дефіцитна анемія, чим у групі порівняння. Відносне значення стрічання даної нозології у малят з нітратно-забрудненої території становило 41,3% (59) проти 19,3% (23) із екологічно-чистої ( $p < 0,01$ ). Значної різниці відсотку при розподілі за статтю у обох групах не було, що склало у хлопчиків основної – 38,8% (31) та у дівчаток 44,4% (28) проти 20,6% (13) і 17,9% (10) відповідно у групі порівняння ( $p < 0,01$ ).

Відсоток дітей першого року життя, які знаходились на диспансерному обліку в дільничного педіатра з дефіцитними анеміями, представлено наступним чином: у I підгрупі – 39% (32) та у II підгрупі – 44,3% (27) основної групи відносно групи порівняння – 21,4% (18) ( $p < 0,01$ ). Проведені дослідження співпадають з даними літератури про виникнення дефіцитної анемії у дітей з нітратно-забрудненої території до 6 місяців життя, які найбільше піддаються такому ризику через відновлення метгемоглобіну з гемоглобіну при недостатньо розвиненій ферментативній системі, наявність фетального гемоглобіну та велику кількість рідини, що вживають малята в перерахунку на кг ваги [56].

Показник гемоглобіну в дітей 3 місяців життя в основній групі склав  $105,1 \pm 1,42$  (СКВ=14,2) г/л при ( $n=100$ ) проти  $114,3 \pm 0,9$  (СКВ=9,5) г/л ( $n=106$ ) з вірогідністю розбіжностей ( $p < 0,01$ ). У дівчат основної групи спостерігався рівень гемоглобіну дещо нижчий, чим у хлопців, який становив  $101,6 \pm 2,1$  (СКВ=13,5) г/л при ( $n=45$ ) проти  $115,2 \pm 1,3$  (СКВ=9,02) г/л ( $n=51$ ) групи порівняння ( $p < 0,01$ ). У

хлопчиків показник відповідно склав  $107,6 \pm 1,8$  (СКВ=13,5)г/л при (n=57) проти  $113 \pm 1,3$  (СКВ=9,97)г/л (n=55) з вірогідністю розбіжностей ( $p < 0,001$ ).

Характеристику показників гемоглобіну у відносних числах у основній та групі порівняння відображено на рисунку 6.3.



**Рис. 6.3. Показники гемоглобіну в дітей у 3 міс. в досліджуваних групах**

**Примітка.** \* –  $p < 0,05$  – вірогідність відносно групи порівняння

Таким чином, аналіз розвитку та захворюваності дітей на першому році життя виявив порушення у фізичному розвитку дітей основної групи та більшу захворюваність на дефіцитні анемії. Велике хвилювання викликає наявність у обстежених дітей основної групи поширення аномалій розвитку. Вище наведене потребує розробки профілактичних заходів щодо забезпечення здоров'я, починаючи з перших місяців життя.

**Матеріали 6 розділу опубліковані в статті:**

- Пікуль К.В. Стан здоров'я дітей, які вживають воду з індивідуальних колодязів, що містять підвищений рівень нітратів // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава, 2002. – № 2. – С. 70-74.

**Дані 6 розділу обговорені та опубліковані в матеріалах тез-доповідей наукових конференцій:**

- Пікуль К.В. Висока захворюваність, як відображення стану імунітету в дітей із нітратно-забруднених територій // Проблеми екології та медицини. – Полтава, 2002. // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції “Особливості перебігу, діагностика, лікування та профілактика вторинних імунодефіцитів при захворюваннях у дітей різного віку,” – Т. 6, № 3-4. – С. 36;
- Пікуль К.В. Особливості фізичного розвитку та захворюваності в дітей у залежності від рівня нітратів у питній воді // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції “Актуальні питання теоретичної та практичної медицини,” – Суми, 2002. – С. 45;
- Пікуль К.В. Стан здоров'я дітей 1 року життя з нітратно-забруднених територій
- // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції “Стан системи гемостазу у новонароджених: норма і патологія,” – Полтава, 2003. – С. 51.

## РОЗДІЛ 7

### ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Забезпечення здоров'я дітей та їх якості життя було, є та буде основною метою профілактичної педіатрії. Збереження здоров'я майбутніх поколінь є особливо актуальним за умови все зростаючого забруднення навколишнього середовища. Недарма Європейською спільнотою висувається пропозиція, згідно якої дитяче здоров'я пропонується зробити основним маркером забруднення довкілля. Тому, роботи присвячені дослідженню впливу різноманітних чинників на стан здоров'я дітей є особливо актуальними і пріоритетними [4, 7, 8, 11]. На тлі повсюдного забруднення довкілля в Україні хімічними та радіоактивними речовинами і несприятливого їх впливу на здоров'я населення, питання щодо ролі нітратного навантаження у формуванні порушень здоров'я дітей залишаються нез'ясованими. У цьому плані проведені цікаві різнопланові дослідження, але багато питань досі не з'ясовані і недостатньо розроблені, зокрема патогенетичні ланки та особливості перебігу захворювань шлунково-кишкового тракту, особливості фізичного розвитку дітей за умови нітратно-забрудненого довкілля.

Своє дослідження ми розпочали з аналізу поширення захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей, які постійно мешкали на нітратно-забруднених територіях. Дослідження виявило переважання захворювань ШКТ у дітей Хорольського району за 1999-2002 роки у 2,5 рази відносно дітей екологічно чистого м.Миргород. Згідно звітів статистичного відділу управління охорони здоров'я Полтавської області, Хорольський район займає високе рейтингове місце щодо нітратного забруднення колодязної води нітратами.

Підвищення відсотка захворюваності органів травлення, згідно даних літератури, ми можемо пояснити тим, що при попаданні в шлунок, кишківник нітратів, де існує нітратвідновлююча флора, виникає можливість перетворення в більш реактогенні нітроти. Ентеробактерії, як і всі водневопродукуючі факультативні анаероби, мають здатність десиміляційної нітратредуктази,



виконуючи нітрат-нітритне дихання, редукувати нітрати, що зумовлює явища гастроентериту [56].

Даний факт став передумовою проведення власних експериментальних досліджень, оскільки саме в умовах експерименту можна зокрема дослідити морфологічні зміни шлунку, 12-палої кишки, часточок печінки та жовчних протоків. Аналізуючи дані морфологічного дослідження було відмічено, що введення нітрату натрія в дозі 0,5г/кг перорально протягом 3 місяців призводило до помітних змін характерних для токсичної дистрофії, як в паренхимі, так і в стромі печінки. Зміни в сполучній тканині навколо тріад не залишали інтактними і жовчні протоки, що входили до їх складу. Протоки на зрізах мали неправильну форму. подекуди спостерігалися прояви "розмноження жовчних протоків" – збільшення кількості залозистих трубок до 3-4. Гепатоцити, що були розташовані поряд, мали ознаки набряку, капіляри були звужені і становили  $6,2 \pm 0,02$  мкм у порівнянні з контролем  $10,8 \pm 0,04$  мкм ( $p < 0,01$ ) та майже не містили еритроцитів. Кров подекуди накопичувалася в розширених капілярах  $14,4 \pm 0,02$  мкм у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ), формуючи мікротромби.

При вивченні препаратів шлунку тварин в умовах нітратної інтоксикації нами визначені альтеративні, ексудативні і проліферативні зміни. Кількість лімфоцитів у власній пластинці слизової оболонки шлунку становила при підрахунку  $10,6 \pm 1,0$  в полі зору в порівнянні з контролем  $1,6 \pm 0,2$  при  $p < 0,05$ .

ХНІ викликала альтерацію слизової оболонки 12-палої кишки з виникненням запалення і порушення кровопостачання внаслідок тканинної гіпоксії. З боку ворсинок визначались дистрофічні зміни у вигляді зникнення облямівки, появи зернистості в цитоплазмі, хромоформних ядер, злуцнення окремих епітеліоцитів і цілих їх ділянок. Між волокнами колагену візуалізувалися лімфоцити  $16,2 \pm 1,2$  в полі зору проти контролю  $2,5 \pm 0,4$  в полі зору при ( $p < 0,05$ ) і поодинокі макрофаги.

Вище наведене обумовило необхідність експериментального дослідження ефективності розробленої нами реабілітаційної схеми препаратів, дія яких спрямована на зменшення всмоктування токсичних сполук (Рослинна клітковина), поліпшення стану судинної стінки і репаративних процесів (Кверцетин) та на

стимуляцію холеретичних властивостей гепатобіліарної системи (Фебіхол). У групі тварин, що протягом одного місяця отримували Клітковину, Кверцетин у дозі 0,1г/кг на добу і Фебіхол 10мг/кг на добу з боку печінки нами були визначені позитивні зміни порівняно з тваринами груп, яким були призначені лише Фебіхол та Кверцетин, чи Кверцетин і Клітковина. Некротичні явища нами не встановлені, хоча серед гепатоцитів були ознаки вакуольної білкової дистрофії. Репарація проявлялась внутрішньоклітинною гіпертрофією, а також наявністю двоядерних клітин. У центрах часточок визначено розширення периваскулярного простору. Ділятація капілярів печінки мала місце ( $12,1 \pm 0,01$  мкм при  $p < 0,05$ ), але на відміну від групи тварин, яким корекцію не проводили, була менш вираженою і не призводила до стискання гепатоцитів.

Застосування комплексу призвело до позитивних змін слизової оболонки шлунку. У сполучній тканині визначалися клітини лейкоцитарного ряду  $5,1 \pm 1,1$  в полі зору при ( $p < 0,05$ ) відносно тварин, яким корекцію не проводили. Відмічено було помітне пригнічення альтеративних процесів у поверхневому епітелії. Клітинний склад залоз включав недиференційовані клітини (переважна кількість). Але спостерігалася поява головних парієтальних екзокриноцитів.

У 12-палій кишці відновилися епітеліоцити з щіточковою облямівкою в складі ворсинок, знизилась кількість мукоцитів, хоча в них виявлялися морфологічні ознаки посилення секреторної активності. Власна пластинка інфільтрована значно менше лімфоцитами  $7,4 \pm 0,8$  в полі зору при ( $p < 0,05$ ) відносно тварин, що не отримували корекції.

Поряд з морфологічними змінами зазначених органів нами констатовано у крові дослідних тварин зниження у 2 рази СОД та у 0,5 разів церулоплазміну, що може бути пояснено виникненням активних форм кисню з мітохондріальним окисненням [75,82]. Оцінюючи дані показники антиоксидантного захисту, найбільшу активацію антиоксидантного потенціалу та обмеження перекисного окислення ліпідів ми відмічали у групі тварин, що після 3-місячної хронічної нітратної затравки, отримували Фебіхол, Кверцетин та Клітковину.

Згідно результатів наших досліджень у пролікованих щурів (за схемою: Клітковина, Кверцетин, Фебіхол) підвищився рівень компонентів антиоксидантного захисту та значно наблизився до показників інтактної групи, також відмічено було позитивні морфологічні зміни в органах травлення, що підтверджує доцільність підібраної нами схеми корекції.

Таким чином, на підставі проведеного морфологічного дослідження печінки, жовчовивідних шляхів, 12-палої кишки та шлунку, ми дійшли до висновку, що при хронічній нітратній інтоксикації патологічні зміни носять виражений характер. Даний факт став ще одним незаперчливим доказом необхідності дослідження порушень в стані здоров'я дітей, зокрема виявлення переважаючої патології ШКТ за умови проживання на нітратно-забруднених територіях. Для цього був проведений ретроспективний аналіз історій хвороб (n=42) дітей мешканців нітратно-забрудненого району, що лікувались на базі гастроентерологічного відділення обласної дитячої лікарні з 1997 по 2002 і у яких спираючись на детальне об'єктивне обстеження, лабораторне дослідження: біохімічний аналіз крові (показники білірубіну, АлАТ, АсАТ, холестерину,  $\beta$ -ліпопротеїдів, тимолової проби), результатів дуоденального зондування, копрологічного дослідження; інструментальне обстеження: УЗД органів черевної порожнини з визначенням ПРФ жовчного міхура, фіброгастродуоденоскопії, інтрагастральної рН-метрії діагностовано хронічний гастрит (гастродуоденіт), дискінезію жовчовивідних шляхів та проведено порівняння з аналогічною патологією у тих, що проживали в екологічно чистому місті (n=43). Для підтвердження нітратного навантаження організму в дітей з нітратно-забрудненої території, що ввійшли до основної групи (n=20) і які лікувались у гастроентерологічному відділенні, або були обстежені гастроентерологом ПОДКЛ, виявлено позитивний результат при скринінговому дослідженні сечі на вміст нітратів та підвищений рівень нітратів у воді індивідуальних шахтних колодязів.

Досліджуючи історії хвороб дітей основної групи, які лікувались у гастроентерологічному відділенні, було констатовано вірогідно меншу поширеність хронічного гастриту (ГД) зі збереженою кислотоутворюючою функцією, ніж у дітей

групи порівняння. Було визначено тенденцію до збільшення хронічного гастриту (ГД) зі зниженою кислотоутворюючою функцією у 27,5% дітей, які мешкали у нітратно-забрудненому районі проти 16,3% дітей, що проживали в екологічно сприятливому районі. Необхідно зазначити, що у хлопців основної групи гастрит (ГД) зі зниженою кислотоутворюючою функцією мав місце частіше у 5,7 рази, ніж у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Отримані дані про тенденцію схильності серед хлопців до хронічного гастриту зі зниженою кислотоутворюючою функцією можна пояснити нашими експериментальними дослідженнями, які свідчили про проліферативні та деструктивні зміни слизової оболонки шлунку, що супроводжувались підвищеним слизоутворенням, а вивідні протоки шлункових залоз були забиті відмерлими клітинами, що знижувало їх здатність до виділення соляної кислоти.

У дитячому віці переважають поверхневі гастрити антрального відділу, для яких характерна підвищена кислотоутворююча функція [89], що спостерігалось у досліджуваних групах.

Аналіз поширеності та структури ДЖВШ у обстежених дітей виявив такі зміни: статистично частіше у дітей основної групи зазначається ДЖВШ по гіпокінетичному гіпотонічному типу, ніж у дітей групи порівняння, серед яких найчастіше мали місце ДЖВШ по гіпокінетичному гіпертонічному типу. Таке поширення ДЖВШ по гіпокінетичному та гіпотонічному типу у дітей основної групи можна пояснити нашими експериментальними даними, зокрема ділятацією та гіпотонією жовчних протоків. Необхідно зазначити, що дана патологія частіше мала місце у дівчат основної групи, ніж у хлопців ( $p < 0,05$ ). Але у підлітків основної групи у 3 рази частіше зустрічалася дискінезія жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу за рахунок слабкого скорочення стінок жовчного міхура проти дітей групи порівняння ( $p < 0,01$ ). У дітей пубертатного періоду групи порівняння в 70,8% випадків дискінезій жовчовивідних шляхів було відмічено поєднання гіпертонічного та гіпокінетичного типів відносно 25% основної групи ( $p < 0,01$ ).

Результати наших досліджень свідчать, що у дітей основної групи спостерігалася більш слабка скорочувальна функція жовчного міхура, ніж у дітей

групи порівняння. Необхідно зазначити, що у хлопців основної групи ПРФ нижче 0,59 спостерігали у 31,8% проти 5,3% дітей у групі порівняння з вірогідністю ( $p < 0,01$ ). Серед дівчат з нітратно-забрудненої місцевості у 55% відмічався показник від 0,59-0,75 проти 8,3% з території сприятливої відносно нітратів ( $p < 0,001$ ).

Оскільки, діти основної групи постійно мешкали на території екологічно несприятливій відносно нітратів, спираючись на літературні дані [14, 21, 29], вони мали схильність до безсимптомної метгемоглобінемії, що певним чином відобразилось на рівні гемоглобіну крові. При порівнянні результатів клінічного аналізу в перший день обстеження у гастроентерологічному відділенні, було виявлено різницю в межах нормативу, що складала у дітей основної групи рівень гемоглобіну  $120,5 \pm 8,4$  г/л проти  $129,9 \pm 10,8$  г/л у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Серед дітей основної групи частина були в переданемічному стані, тоді як у групі порівняння дітей в переданемічному стані не було. Отримавши дані, щодо особливостей перебігу захворювань ЖКТ ми дослідили стан здоров'я та фізичний розвиток дітей, які мешкають на нітратно-забруднених територіях.

Для цього проведено дослідження 143 дітей віком до 1 року та 80 дітей віком від 7 до 16 років, які проживали в сільських місцевостях з підвищеним вмістом нітратів у питній колодязній воді та мали ознаки нітратного навантаження організму. Групу порівняння склали діти, які гарантовано вживали питну воду з централізованого водопостачання з допустимим рівнем нітратів ( $n=68$ ).

Дослідження показало, що дітей з I групою здоров'я було 1,25%, що статистично менше в основній групі, ніж 14,7% - у групі порівняння і відповідно дітей з III групою здоров'я - 45% проти 15% ( $p < 0,05$ ). Необхідно зазначити, що у пубертатному періоді кількість дітей з III групою здоров'я в основній групі зростала і досягала майже 50% серед усіх дітей. Враховуючи отримані дані, ми дослідили основні захворювання у обстежених дітей, що вимагає відносити їх до III групи здоров'я.

Перш за все були оцінені скарги, які пред'являли діти на час обстеження. На час обстеження серед дітей основної групи скарги пред'являли у 2,5 рази більше, ніж у групі порівняння ( $p < 0,01$ ). Згідно критерію Фішера [142], перший ранг

складали скарги, які відносяться до захворювань органів ШКТ. Наступні ранги займали такі симптоми: кардіалгії, головні болі та запаморочення, блідість шкіри ( $p < 0,05$ ).

Аналіз захворюваності серед школярів основної групи, згідно даних диспансерного обліку за місцем проживання та результатів власного обстеження, виявив різні порушення в системі органів травлення, сечовиділення, вегетативні дисфункції та дефіцитні анемії. Поширеною патологією серед обстежених дітей є захворювання органів травлення. Дана патологія в основній групі становила 38,8%, тоді ж як у групі порівняння – 13,3% дітей ( $p < 0,01$ ). В основній групі діти вже в препубертатному періоді знаходились на диспансерному обліку з хворобами органів травлення, що склало 43,2% проти 4% групи порівняння ( $p < 0,01$ ).

На другому місці серед обстежених дітей констатовано патологію органів сечевиділення. Порушення в системі сечовиділення у основній групі було в 3 рази більше, ніж у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Згідно з даними літератури [43, 56], підвищення захворюваності у системі сечовиділення можливе тому, що основним шляхом виведення нітратів з організму є нирки. За добу виділяється із сечею 60-70% нітритів, з фекаліями – 10-20%, близько 10% залишається в органах, де спричинює свою патологічну дію.

Дефіцитна анемія мала місце у дітей основної групи в 3,3 рази частіше відносно групи порівняння ( $p < 0,01$ ). Враховуючи дані літератури [26, 42], ми можемо пояснити високу частоту виявлення цієї патології тим, що нітрити, взаємодіючи з гемоглобіном, окислюють двовалентне залізо гема до тривалентного з перетворенням на метгемоглобін, а оскільки оксигемоглобін здійснює функцію перенесення кисню кров'ю, а метгемоглобін ні, тому основним проявом токсичної дії нітрат (нітрит)-йонів є метгемоглобінемія та дефіцитна анемія.

По частоті стрічання різноманітних аномалій розвитку спостерігалось в основній групі в 3 рази більше відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ), але вивчення даної патології потребує більш широкого моніторингу. Вчені [59], які вивчали дію нітратів та нітрозосполук в експерименті, відмічали мутації у потомства досліджуваних тварин. У літературі описано властивість до мутації структур ДНК

не самих нітратів, а азотистої кислоти, що утворюється у процесі хімічних перетворень.

Проведене нами дослідження стану здоров'я дітей, які проживали на нітратно-забруднених територіях виявило у дітей значні порушення, що обумовило дослідити рівень нітратів та метгемоглобінемії з метою доведення наявності нітратного навантаження у обстежених дітей.

Як показали результати наших досліджень, в крові дітей основної групи рівень нітратів становив –  $6,41 \pm 1,15$  мкг/мл, що на 43,1% перевищило показники групи порівняння –  $4,29 \pm 0,48$  мкг/мл ( $p < 0,01$ ).

Сучасні дані свідчать, що єдиним раннім проявом хронічного нітратного навантаження у дітей є метгемоглобінемія [45]. Тому, ми проаналізували рівні метгемоглобіну в дітей досліджуваних груп.

Як свідчать наведені дані у дітей, які проживали на нітратно-забруднених територіях з високим рівнем нітратів у питній воді, концентрація метгемоглобіну в крові становить 4,61 г/л. У той же час у дітей групи порівняння, які вживали безнітратну воду, метгемоглобін був на рівні 2,2 г/л.

Необхідно відмітити, що за нашою методикою ми визначали основний метгемоглобін допустимий норматив якого, за даними ВООЗ, не повинні перевищувати 2,5 г/л. У цьому випадку отримані нами показники співпадають з даними літератури. В основній групі ми маємо достовірне ( $p < 0,01$ ) збільшення метгемоглобіну в 2,05 разів, або на 105% відповідно контролю. Більш широкий інтервал довірчих меж по метгемоглобіну пояснюється тим, що процес відновлення нітратів у нітрити здійснюється мікрофлорою кишечника, яка є індивідуальною.

Виходячи з того, що у школярів, які проживали на нітратно-забрудненій місцевості, спостерігалось збільшення захворюваності по хворобах органів травлення, сечовиділення тощо, ми вважали за доцільне проаналізувати біохімічні показники, які прямо та опосередковано можуть свідчити про вираженість морфо-функціональних змін в цих системах та органах дитячого організму.

При пероральному введенні нітрати потрапляють по системі ворітної вени в печінку, де зазнають біотрансформації. Тому, аналізуючи дані наших попередніх

експериментальних досліджень на моделі хронічної нітратної інтоксикації, ми прийшли до висновку, що наростання активності процесів перекисного окислення ліпідів, що було нами доведено в експериментальних дослідженнях, призводило до змін мембрани гепатоциту, яка стає більш проникливою для ряду субстанцій, в першу чергу для внутрішньоклітинних ферментів.

При вивченні активності АлАТ у обстежуваних нами дітей основної групи, виявлені значні відхилення від рівня аналогічного показника у групі порівняння. Зокрема, ми отримали вірогідне збільшення активності АлАТ на 66,67% в межах нормативу ( $p < 0,05$ ).

Враховуючи отримані нами експериментальні дані, ми проаналізували кількість білірубіну, як основного маркера функції печінки та жовчовивідних шляхів. Необхідно зазначити, що кількість усіх фракцій білірубіну була статистично вища у дітей основної групи, але вона була в межах вікового нормативу. За даними наукової літератури [35, 82], хронічне нітратне навантаження в експерименті проявлялося порушенням ферментативної та дезінтоксикаційної функцій печінки, що напевно може викликати підвищення рівня в межах вікового нормативу білірубіну та АлАТ, яке ми спостерігали у дітей основної групи.

Статистично вірогідну тенденцію було відмічено до підвищення в межах загальноприйнятого нормативу сечовини, креатиніну і залишкового азоту сироватки крові школярів основної групи проти групи порівняння. Спираючись на дані авторів [44, 56], це явище можна пояснити тим, що при пероральному введенні нітрати потрапляють по системі ворітної вени в печінку, де зазнають біотрансформації, а частина в незміненому вигляді виводиться з організму. Солі азотистої кислоти в результаті життєдіяльності кишкової мікрофлори частково переходять у сечовину та креатинін, що спостерігалось у дітей основної групи.

Між показниками крові та метгемоглобіном і нітратами були досліджені кореляційні зв'язки [140, 143]. Між рівнем загального білірубіну і нітратів крові спостерігалась середня залежність у школярів основної групи  $r=0,46$  ( $p < 0,05$ ). Ми спостерігали сильний кореляційний зв'язок між рівнем нітратів та аланінтрансферазою групи  $r=0,72$  ( $p < 0,01$ ). На нашу думку ці кореляційні зв'язки



відобразили залежність функціонування печінки та жовчовивідної системи від надлишкового надходження нітратів до організму в школярів основної групи.

Між сечовиною та нітратами крові спостерігали зв'язки середньої сили –  $r=0,46$ ; залишковим азотом –  $r=0,49$ ; креатиніном –  $r=0,49$  ( $p<0,05$ ). Це явище підтверджує наявність нітратного навантаження організму в дітей основної групи, які проживали на нітратно-забрудненій території і вживали питну воду з підвищеним рівнем нітратів, і про його відсутність у дітей групи порівняння, які вживали воду з джерел централізованого водопостачання з допустимим рівнем нітратів.

Як показало клінічне обстеження дітей, поширеною скаргою у них були головні болі. З літературних джерел відомо, що підвищене надходження  $\text{NO}_3$  в організмі призводить до накопичення гуанілатциклази (цГМФ), механізм цієї дії опосередкований  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  – АТФ мембран, яка викачує ці іони з клітин і діє як вазоділятатор, спричинюючи розвиток артеріальних гіпотоній та синдрому вегетативних дисфункцій [9, 98]. Тому ми вважали за доцільне проаналізувати вміст магнію у обстежених дітей. У сироватці крові 86,4% дітей, що вживали воду з високим вмістом нітратів, констатовано підвищення рівня магнію (від 1,01 до 1,23ммоль/л при нормативу 0,8-1,0ммоль/л) у той час, коли серед тих, що користувались централізованим водопроводом таке збільшення було тільки у 27,3% школярів ( $p<0,01$ ).

ВНС відводиться вирішальна роль у підтримці стабільності внутрішнього середовища організму – гомеостазу. Вона чутливо реагує на будь-які зміни довкілля регулятивною реорганізацією. Дані літератури свідчать [58, 81, 161] про дію екзогенних та ендогенних нітритів для головного мозку та вегетативних центрів, як одно з джерел оксиду азоту (NO), який є нейромедіатором. Відомо також, що утворення метгемоглобіну призводить до розвитку гіпоксії. Отже, ефекти нітритів можуть бути обумовлені двома факторами: підвищенням NO та створенням гіпоксії. При аналізі частоти стрічання вегетативних дисфункцій на нітратно-забрудненій місцевості, було виявлено, що у школярів основної групи вже у препубертатному віці у 2 рази більше зареєстровано змін з боку вегетативної системи, ніж в групі

порівняння. У підлітковому віці спостерігається ріст у 1,5 – 2 рази даних порушень в обох досліджуваних групах, але переважали показники серед дітей, що довгий час користувались питною водою з надлишком нітратів та мешкали на нітратно-забрудненій місцевості.

При аналізі показників артеріального тиску, було відмічено, що серед дітей, які довгий час вживали воду з надлишком нітратів, мало місце більше гіпотоній. При оцінці результатів тестування за опитувальником Вейна для масових медоглядів, кількість балів (0-15), що відповідала нормативу, зафіксована у дітей від 10 до 16 років, що вживали воду з надлишком нітратів у 3,9 разів менше відносно школярів, які користувались водопроводом у з вірогідністю ( $p < 0,01$ ).

Згідно індексу Кердо, який характеризує в організмі переважання певного типу вегетативної системи, у школярів, що проживали на нітратно-забрудненій місцевості була виявлена тенденція до ваготонії.

Р.М. Баєвський вважає, що основними критеріями для розмежування здоров'я, донозоогічних станів, передхвороби та хвороби є показники, які характеризують адаптаційні можливості організму і його гомеостатичні компенсаторні властивості [80, 133]. Оцінюючи вихідний вегетативний тонус по даним КІГ, згідно індексу Баєвського, було виявлено у основній групі, що відносно значення ейтонії склало в 1,8 рази менше, ніж у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Ваготонія становила у школярів, що проживали на нітратно-забрудненій території у 2,1 рази більше відносно дітей, які мешкали на сприятливій відносно нітратів місцевості ( $p < 0,01$ ).

При оцінці вегетативної реактивності по даним КОП, встановлено, що у 1,3 рази більше в дітей основної групи був відмічений гіперсимпатикотонічний тип реактивності, проти школярів групи порівняння, що статистичної вірогідності не мало ( $p > 0,05$ ). Переважання гіперсимпатикотонічної реактивності у дітей являється характерною адаптаційно-приспосувальною реакцією організму на дію різних негативних чинників як із зовні, так і у відповідь на патологічні зміни внутрішніх органів та систем.

Літературні джерела свідчать, що у групі дітей з підвищеною кількістю хронічних захворювань органів травлення, сечовиділення тощо, адаптованих до

стресовах факторів зовнішнього середовища переважає ваготонія, але компенсованій стадії відповідає поєднання з парасимпатикотонічною або нормотонічною реактивністю [77, 166-168]. При аналізі даних КОП дітей основної групи, що були під спостереженням, таке поєднання спостерігалось у 2,6 разів частіше проти дітей у групі порівняння з вірогідністю ( $p < 0,05$ ). У школярів, що довгий час вживали питну воду з надлишком нітратів відмічалось у 2,8 рази частіше проти дітей, які користувались водопроводом, поєднання ваготонії з гіперсимпатикотонічною реактивністю з вірогідністю ( $p < 0,05$ ), що відповідає стадії субкомпенсації [77, 168]. Серед дітей основної групи поєднання вихідного вегетативного тону симпатикотонії та гіперсимпатикотонічної реактивності статистичної вірогідності не мало ( $p > 0,05$ ).

Оскільки, вегетативні порушення мають широку гамму клінічних проявів і відображають стан емоційної патології [162, 169, 170], було проаналізовано опитування по тесту Айзенка у дітей з 10 років обох досліджуваних груп. Серед школярів основної групи спостерігалось збільшення частоти виявлення вегетативних дисфункцій у дітей з рисами характеру холерик-екстраверт і меланхолік-інтроверт, особливо серед хлопчиків, для яких характерно емоційна лабільність, занепокоєність, збудливість, депресивність.

Таким чином, на основі отриманих нами даних можна зробити висновок, що тривале надходження в організм дітей підвищених доз нітратів провокує дисрегуляцію активності парасимпатичного та симпатичного відділів ВНС.

При тривалому хімічному забрудненні довкілля нітратами складаються передумови для формування хронічного нітратного навантаження, при якому на базі хронічної гіпоксії можливий розвиток не тільки хронічної патології, але й порушень фізичного розвитку дітей. Безперечно підвищена хворобливість дітей основної групи призвела і до підвищення дисгармонійного фізичного розвитку школярів за рахунок дітей, які мали зріст вище середнього та об'єм грудної клітки нижче середнього вікового нормативу у 2 рази частіше проти групи порівняння ( $p < 0,05$ ). При проведенні обстеження школярів, які довгий час проживали на нітратно-забрудненій місцевості, було виявлено, що гармонійний фізичний розвиток мали

більше діти від 7 до 12, чим від 13 до 16 років, тобто із збільшенням нітратного навантаження на організм дитини у часовому аспекті, зростає відсоток дітей з дисгармонійним фізичним розвитком ( $p < 0,01$ ).

Аналізуючи розподіл гармонійного розвитку школярів за статтю, було відмічено, що у хлопчиків цей відносний показник дещо нижчий у основній групі та склав 35% проти 79,3% з достовірністю різниці ( $p < 0,01$ ). Гармонійний фізичний розвиток у дівчаток був відповідно 43,2% в основній групі та 59% у групі порівняння ( $p > 0,05$ ).

Досліджуючи індекс Ерісмана, було відмічено, що школярі, які мешкали на нітратно-забрудненій території, мали менший від'ємний показник та були більш вузькогрудими. Аналізуючи індекс Ерісмана виявлено, що дівчата основної групи мали більшу схильність до астеничної будови тіла, чим у групі порівняння, де вивчаємий показник представлено наступним чином –  $Me = (-6)$ , проти  $Me = (-3)$  з достовірністю розбіжностей ( $p < 0,01$ ).

Масо-ростовий показник – індекс Кетле значної різниці ( $p > 0,05$ ) між досліджуваними групами не мав. Проте у віці від 7 до 12 років у основній групі індекс Кетле був вищий і складав  $Me = 222,2$  проти групи порівняння  $Me = 210$  ( $p < 0,05$ ).

Порівнюючи масо-ростовий показник індекс Кетле у дівчаток шкільного віку було виявлено в основній групі  $Me = 258,5$  проти групи порівняння  $Me = 236,6$  з вірогідністю ( $p < 0,01$ ). У хлопців основної групи значення було нижче і склало  $Me = 235,7$  проти групи порівняння  $Me = 270$  ( $p < 0,01$ ).

Зіставляючи показники м'язової сили школярів, було помічено, що у препубертатному віці діти, які довгий час вживали воду з надлишком нітратів, були слабшими, чим у однолітки групи порівняння.

Порівнюючи дані власних досліджень з літературними, можна твердити про поглиблення дисгармонійного розвитку вивчаємих показників у шкільному віці, особливо у пубертатному періоді в дітей, що користуються водою з підвищеним вмістом нітратів і проявляється прискореним зростом, астеничною будовою тіла, зниженням м'язової сили рук.

Враховуючи отримані дані, щодо підвищення захворюваності дітей віком від 7 до 16 років, які мешкають на нітратно-забруднених територіях та внаслідок цього їх дисгармонійного фізичного розвитку, цілком логічно було проаналізувати фізичний розвиток та захворюваність дітей на першому році життя, тобто визначити фактори ризику формування даної патології з метою розробки профілактичних заходів забезпечення здоров'я дітей.

Для цього ми проаналізували історії розвитку (n=143) дітей, які з народження мешкали на нітратно-забруднених територіях. Ці діти склали основну групу. Групою порівняння слугували діти n=119, які мешкали на екологічно чистій території.

Для забезпечення достовірності та узагальнення результатів нашого дослідження і для мінімізації систематичних та випадкових помилок було проведено детальний статистичний аналіз соматичного, репродуктивного, акушерського анамнезу матерів досліджуваних дітей з повною характеристикою постнатального періоду життя немовлят.

При аналізі вагітності виявлено, що фізіологічний перебіг склав у 4,4 рази менше у матерів основної групи, ніж у матерів групи порівняння ( $p < 0,01$ ). Як свідчать результати дослідження, найпоширеною патологією під час вагітності були анемія та гестоз вагітних. Ускладнення під час вагітності у матерів дітей основної групи відобразились зменшенням масової частки пологів фізіологічного перебігу в 1,2 рази менше проти групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Тобто немовлята основної групи народжуються вірогідно частіше від жінок з ускладненим акушерсько-гінекологічним та соматичним анамнезом, що створює передумови для більшої хворобливості цих дітей.

Пояснення цього явища наступне, що згідно даних літератури [56, 171], хронічна дія нітратів є однією з причин невиношування плоду. Нітрати негативно впливають не тільки на організм вагітної, а і плід, погіршуючи показники його біофізичного розвитку при прониканні через плацентарний бар'єр.

Оцінюючи стан здоров'я та захворюваності, новонароджених дітей було розділено за диспансерними групами здоров'я, що виставлені неонатологом

пологового будинку. Так, серед немовлят, мами яких проживали на нітратно-забрудненій території під час вагітності, першу групу здоров'я становили 38,5% новонароджених проти 58,8% тих, чиї матері користувались централізованим водопроводом з вірогідністю відмінностей ( $p < 0,01$ )

До кінця першого року життя у основній проти групи порівняння, значно зменшилась кількість дітей з 1 групою здоров'я та відповідно збільшилась з другою.

У 3 місяці життя вага хлопчиків основної групи була дещо вищою і становила  $6061,1 \pm 87,9$ г проти  $5943,4 \pm 86,3$ г групи порівняння ( $p < 0,05$ ), тоді ж, як дівчатка гірше набирали вагу, що відповідно становило  $5701,2 \pm 82,3$ г проти  $6042,3 \pm 111,9$ г ( $p < 0,01$ ).

У відносних значеннях на 1 році життя гіпотрофія 1-2 ступеню в основній групі становила 4,2% та 0,8% у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Стрічання паратрофії в цьому віці вірогідної різниці не мала.

Наші результати підтверджуються даними експериментальних досліджень інших науковців, що свідчили, як про затримку так і про прискорення фізичного розвитку в потомства тварин у яких під час вагітності та у перші місяці життя моделювали нітратну інтоксикацію [18, 56, 59].

Обстеження виявило і статистично частіше стрічання аномалій розвитку, які були діагностовані лікарями при плановому диспансерному обстеженні до 1 року дітей, що мешкали на нітратно-забрудненій території, порівняно з тими, що проживали в екологічно чистій сільській місцевості. В основній групі відмічалось 18,9% випадків проти 9,2% групи порівняння ( $p < 0,01$ ). При аналізі розподілу дітей за статтю та рівнем нітратів у питній воді, якою користувались вагітні матері, у 2 рази більше зустрічалось аномалій розвитку в хлопчиків з території мешкання, де концентрація нітратів у шахтних колодязях складала від 301 до  $2200 \text{ мг/дм}^3$  проти сільських районів мешкання, які мають централізоване водопостачання ( $p < 0,01$ ). За структурою найчастіше зустрічались такі аномалії у основній групі: гемангіома шкіри, вроджена вада серця, аномалії сечостатевої системи, але достовірно виділити певний різновид не було можливим в умовах випадкової вибірки.

На першому році життя у дітей основної групи у два рази частіше мала місце дефіцитна анемія, ніж дітей групи порівняння ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, аналіз розвитку та захворюваності дітей на першому році життя виявив порушення у фізичному розвитку дітей та більшу захворюваність на дефіцитні анемії. Велике хвилювання викликає наявність у обстежених дітей основної групи поширення аномалій розвитку. Вище наведене обумовило розробку профілактичних заходів щодо забезпечення здоров'я дітей починаючи з перших місяців життя.

У процесі власних експериментальних досліджень, дослідивши основні морфологічні зміни шлунку, 12-палої кишки, печінки та жовчних протоків та даних спостереження за дітьми, що мешкали на нітратно-забрудненій місцевості і спираючись на дані інших авторів, зроблено було висновок, що діти з порушеннями органів травлення при надлишковому надходженні нітратів, потребують розробленої схеми реабілітації.

Основною метою наших заходів було обмеження надходження в організм нітратів з питною водою і продуктами харчування.

За розробленою нами схемою реабілітації дітей з хронічними захворюваннями ШКТ в умовах нітратного навантаження організму, перший її терапевтичний етап був направлений саме на зниження нітратного навантаження на організм дитини, зменшення проявів пероксидантного стресу та покращення антиоксидантних властивостей організму, що досягалося призначенням антиоксидантного препарату - кверцетину. Кверцетин має антиоксидантну дію, блокує вільні радикали як екзогенного, так і ендogenous походження, стабілізує клітинні мембрани, знижує проникливість капілярів [83].

Фебіхол – холеретик рослинного походження, основу якого складає куркума, збільшує об'єм виділення жовчі, м'яко скорочує жовчний міхур, захищає клітини печінки від ушкодження, попереджує утворення холестеринових каменів, зменшує відчуття дискомфорту [85]. Рослинна клітковина – природний сорбент, який крім поглинаючої та всмоктуючої дії посилює моторику шлунку, кишківнику, швидко евакуює харчові маси та виводить з організму калові камені [155]. Дітям основної

групи, які знаходились на диспансерному обліку з хронічним гастритом та дискінезією жовчовивідних шляхів по гіпотонічному гіпокінетичному типу на протязі місяця препарати призначали наступним чином: Фебіхол– 100мг (1 капсула) 2 рази на добу за 30 хвилин до їжі на протязі 10 днів, потім 1 капсула на добу до кінця курсу лікування; Рослинна клітковина – 1 ч. ложка 3 рази на добу з йогуртом; Кверцетин – 0,5г 2 рази на добу.

За принцип відбору дітей, які знаходилися на диспансерному обліку для проведення корекції ми брали наявність нітратів у сечі.

Після курсу лікування на час огляду хворі скарг не пред'являли, легка болісність у епігастрії при погрішності у дієті залишилась у 5,88% випадків ( $p < 0,05$ ), симптом Кера був негативний, нормалізувався характер випорожнень. Аналіз сечі на вміст нітратів по скринінг-методу був негативний у всієї групи.

Крім покращення клінічного стану обстежених дітей ми отримали і зміни і в біохімічних показниках (білірубін, АЛАТ), що також підтверджує ефективність нашої схеми реабілітації.

Ми отримали достовірне зниження кількості ЛФ, яка на сьогодні є одним із загально визнаних маркерів синдрому холестазу. Це відносно неспецифічний фермент, який бере участь у процесах транспорту фосфатів.

Таким чином, проведене дослідження свідчить про ефективність схеми реабілітації (Рослинна клітковина, Кверцетин, Фебіхол) в поєднанні з аліментарною профілактикою нітратного навантаження у дітей, які проживали на нітратно-забрудненій території та знаходилися на диспансерному обліку з хворобами органів травлення (хронічний гастрит, ГД, ДЖВШ по гіпотонічному гіпокінетичному типу).



## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне обґрунтування та набуло подальшого розвитку нове вирішення наукової задачі сучасної екологічної педіатрії – ролі тривалої дії нітратів у патогенезі порушення стану здоров'я дітей, проведена інтегральна оцінка фізичного розвитку, визначена переважаюча патологія органів травлення за умови довготривалого надлишкового надходження нітратів до організму та на цій основі розроблена схема реабілітаційних заходів школярів “Д” групи з хронічним гастритом (ГД) і ДЖВШ по гіпотонічному гіпокінетичному типу.

1. У експериментальних умовах показано, що одним з етіологічних факторів, які призводять до розвитку патології органів травлення при довготривалому надходженні нітратів до організму є хронічне нітратне навантаження. Це підтверджується морфологічними змінами в органах травлення, які визначаються альтеративними, ексудативними і проліферативними змінами у шлунку досліджуваних тварин, дистрофічними змінами 12-палої кишки, печінки, ділятацією жовчних шляхів.
2. Фізичний розвиток дітей шкільного віку, які проживають на нітратно-забрудненій місцевості є дисгармонійним (61,2%) за рахунок підвищення росту та зменшення обводу грудної клітки з поглибленням порушень у пубертатному періоді. У дітей, які зазнають довготривалого нітратного навантаження організму, частіше зустрічається патологія органів травлення, сечовидільної системи, ВД, дефіцитна анемія, аномалії розвитку.
3. У школярів з психоемоційними характеристиками холерик-екстраверт та меланхолік-інтроверт за умови нітратно-забрудненого довкілля частіше розвивається ВД, зокрема спостерігається переважання ваготонії з гіперсимпатикотонічним видом реактивності.
4. Патологія шлунково-кишкового тракту в дітей, які постійно проживають в умовах нітратно-забрудненого довкілля, проявляється у вигляді хронічного гастриту (ГД), ДЖВШ по гіпотонічному гіпокінетичному типу (59,5%).
5. Клініко-експериментально обґрунтовано доцільність включення в реабілітаційні заходи препаратів, що володіють сорбційними (Рослинна

клітковина), антиоксидантними і репаративними (Кверцетин) та холінергічними (Фебіхол) властивостями, дітям “Д” групи з хронічним гастритом (ГД) і ДЖВШ по гіпотонічному гіпокінетичному типу з нітратно-забрудненої території проживання, які мають позитивні результати при скринінговому дослідженні сечі на вміст нітратів.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Серед дітей, що мешкають на нітратно-забруднених територіях, слід визначити групу підвищеного ризику по розвитку захворювань органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Показниками ризику вважати рівень нітратів у питній воді вище  $45\text{мг/дм}^3$  та позитивний результат при скринінговому дослідженні сечі на вміст нітратів.
2. Дітям шкільного віку з дисгармонійним фізичним розвитком та захворюваннями органів травлення, які постійно мешкають на нітратно-забруднених територіях необхідно проводити скринінгове дослідження сечі на нітрати.
3. Дітям, які знаходяться на "Д" обліку з хронічним гастритом (ГД) і ДЖВШ по гіпотонічному гіпокінетичному типу, що постійно мешкають на нітратно-забрудненій території, при наявності позитивних результатів сечі на нітрати рекомендовано до загальних лікувальних заходів включати протягом 1 міс. курсами 2-3 рази на рік: Фебіхол – 100мг (1 капсула) 2 рази на добу за 30 хв. до їжі 10 днів, потім 1 капсула на добу до кінця курсу лікування; Рослинну клітковину–1 ч. ложка 3 рази на добу з йогуртом; Кверцетин – 0,5г 2 рази на добу.
4. Дітям, що мешкають на нітратно-забрудненій території, рекомендується проведення аліментарної профілактики "безсимптомної" метгемоглобінемії, шляхом зменшення вживання продуктів, що готуються з додаванням барвників до складу, яких входять нітрати та тепличних овочів і вживати воду для пиття з допустимим рівнем нітратів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Воронцов И.М. Здоровье и нездоровье ребёнка как основа профессионального мировоззрения и повседневной практики детского врача // Российский педиатрический журнал. – 1999. – № 2. – С. 6-13.
2. ВООЗ. Рацион, питание и предупреждение хронических заболеваний. – Женева, 1993.– 115 с.
3. Медицина дитинства / Під ред. П.С. Мошича – К.: Здоров'я, 1999. – Т. 1.– С. 5-18.
4. Боднар О.К. Стан соматичного здоров'я дітей, що зазнали впливу радіації внаслідок аварії на ЧАЕС // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 1998. – № 2. – С. 34-37.
5. Голубчиков М.В. Комплексне здоров'я дитячого населення в різних регіонах України: Автореф. дис. ... д-ра мед. н.: 14.02.10. – К., 1995. – 38 с.
6. Заремба Є.Х., Медчук І.К. Соціально-гігієнічні підходи до вивчення сім'ї – передумова ефективної профілактичної роботи сімейного лікаря // Практична медицина. – К., 1998. – № 3-4. – С. 3-6.
7. Нечитайло Ю.М. Фізичний розвиток дітей та його екологічні аспекти // Хист. – 1997. – № 1. – С. 18-24.
8. Иваницкая Н.Ф., Уманский В.Я., Сергеева Л.А. Оценка антропогенной химической нагрузки на детский организм в условиях среды крупного промышленного города // Гигиена населенных мест. – К.: МЗ Украины, УНГЦ, 1999. – Вып. 35. – С. 497-503.
9. Горішна О.В. Вплив нітратного забруднення питної води на формування метгемоглобінемії у дітей // Современные проблемы токсикологии. – 2002. – №1.– С. 62-63.
10. Gupta S.K., Gupta R.S., Gupta A.V. Recurrent acute respiratory tract infections in areas with high nitrate concentrations in drinking water // Environ Health Perspect. – 2000. – Vol. 108, № 4. – P. 363-366.
11. Краснушкин А., Абасашвили Г. Экология жилища – факторы риска // Технологии строительства. – 1999. – № 1. – С. 5-17.

12. Аболенская А.В., Усанова Е.П., Маткинский Р.А. и др. Мера адаптированности биосистем организма в оценке экологических вредных воздействий // Гигиена и санитария. – 1993. – № 10. – С. 64-66.
13. Опополь Н.И. Гигиеническая оценка суммарного поступления нитратов в организм человека с продуктами питания и водой: Автореф. дисс. ... д-ра мед.н. – М., 1990. – 34 с.
14. Горішна О.В. Екологія довкілля і стан здоров'я дітей. Антропогенна дія нітратів // Педіатрія та перинатологія . – 2001. – № 1. – С. 60-64.
15. Дмитренко Н.П., Сноз С.В., Шандренко С.Г. Влияние акцепторов оксида азота на критериально значущие биохимические показатели при нитратной нагрузке // Современные проблемы токсикологии. – 1998. – № 1. – С. 24-28.
16. Tamir S., Tannenbaum S.R. The role of nitric oxid (NO) in carcinogenic process // Biochimica et Biophysica Acta. – 1996. – Vol. 1288, № 2. – P. F31-F36.
17. Morales-Suares-Valera M.M., Lopis-Gonsales A., Tejerico-Peres M.L. Impact of nitrates in drinking water on cancer mortality in Valencia, Spain // Eur. J. Epidemiol. – 1995. – Vol. 11, №1. – P. 15-21.
18. Нитраты, нитриты и N-нитрозосоединения // Материалы совместной конференции ООН и ВООЗ. – Женева, 1981. – 118 с.
19. Nicotera P., Bonfoco E., Brune B. Mechanisms for nitric oxide-induced cell death: Involvement of apoptosis // Advances in Neuroimmunology. – 1995. – Vol. 5, № 4. – P. 411-420.
20. Ward M.H., Marc S.D., Control K.P. Drinking water nitrate and the risk of non-Hodgkin's lymphoma // Epidemiology. – 1998. – Vol. 7, №5. – P. 465-471.
21. Kastrada J.N., Gay E.S., Rewers M. Nitrate levels in community drinking waters and risk of IDDM. An ecological analysis // Diabetes Care. – 1996. – Vol. 15, №11. – P.1505-1508.
22. Кривицкая Е.И. Годовая динамика, донозологическая диагностика и алиментарные способы коррекции метгемоглобинемии у детей: Автореф. дисс. ... к. мед. н. – Смоленск, 1997. – 24 с.

23. Xu G., Song P., Reed P.L. The relationship between gastric mucosal changes and nitrate intake via drinking water in a high-risk population for gastric cancer in Moping country, China // *Eur. J. Cancer Prev.* – 1997. – Vol. 1, № 6. – P. 437-443.
24. Sarih M., Souvannavong V., Adam A. Nitric oxid syntase induced macrophage death by apoptosis // *Biochim. Biophys. Res. Comuns.* – 1993. – Vol. 193, № 3. – P. 503-507.
25. Bergmann L., Kroncke K., Suschek C. et al. Cytotoxic action of IL-1b against pancreatic islets is mediated via nitric oxide formation and is inhibited by N-monomethyl-L-arginine // *Febbs Lett.* – 1998. - Vol. 299, №1. – P.103-104.
26. Середенко М.М., Миняйленко Т.Д., Пожаров В.П. и др. Механизм развития и компенсации гемической гипоксии. - К.: Наукова думка, 1987. – С. 5-18.
27. Leaf C.D. Nitrate biosynthesis in rats, ferrets and humans. Precursor studies with L-arginine // *Carcinogenesis.* – 1995. – Vol. 11, № 5. – P. 855-858.
28. Траверсе Г.М., Ковальова О.М. Аналіз причин, які сприяють розвитку аліментарнозалежної патології у дітей раннього віку // *Перинатологія і педіатрія.* – 2001. – № 4. – С. 34-36.
29. Раевский К.С. Оксид азота - новый физиологический месенджер: возможная роль при патологии центральной нервной системы // *Бюллетень экспериментальной биологии.* – 1997. – № 5. – С. 484-490.
30. Moncada S., Palmer R., Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharm. Reviews.* – 1994. – Vol. 43, № 2. – P. 109 -142.
31. Ahmed F., Khan M.R., Karim R. Serum, retinol and biochemical measures of iron status in adolescent schoolgirls in urban Bangladesh // *Eur. J. Clin. Nutr.* - 1996. – Vol. 50, № 3. – P. 346-351.
32. Knobeloch L., Salna B., Hogan A. Blue babies and nitrate-contaminated well water // *Environ Health Perspect.* – 2000. – Vol. 108, № 7. – P. 657-678.
33. Tamir S., Tannenbaum S.R. The role of nitric oxid (NO) in carcinogenic process // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 1996. – Vol. 1288, № 2. – P. F 1-F 36.

- 34.Петренко Ю.М., Шашурин Д.А., Титов В.Ю. Новые источники окиси азота, их возможная физиологическая роль и значение // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – № 2. – С. 72-79.
- 35.Кайдашев И.П., Ножинова О.А., Боброва Н.А. и др. Апоптоз в клетках паренхиматозных органов при подострой интоксикации нитратом натрия //Цитология и генетика. – 2000. – Т. 34, № 3. – С. 62-67.
- 36.Mulsch A., Mordvintcev P.I., Vanin A.F. Formation and release of dinitrosyl iron complexes by endothelial cells. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1993. – Vol. 196, №3. – P. 1303-1308.
- 37.Uppu R.M., Cueto R., Squato G. et al. Competetive reactions of peroxynitrite with 2-deoxyguanosine and 7,8 – dihydro-8-oxo-2-deoxyguanosine (8-oxod g) relevance to the formation of 8-oxod G in DNA exposed to peroxynitrite // Biol. And med. – 1996.– Vol. 21, № 3. – P. 407-411.
- 38.Kosuga A., Yui Y., Hattori R. et al. Stabillising factors of nitric oxide DNA syntetase // Biochem. and biophs. Res. commun. – 1999. – Vol. 172, №2. – P. 705-708.
- 39.Nicotera P., Bonfoco E., Brune B. Mechanisms for nitric oxide-induced cell death: Involvement of apoptosis // Advances in Neuroimmunology. – 1995. – Vol. 5, № 4. – P. 411-420.
- 40.Ємченко Н. І. Знайомі і не знайомі нітрати // Біологія і хімія в школі. – 1997. – №1. – С. 2-7.
- 41.Rossiello M., Aresta A., Prisco M. et al. DNA hypomethylat ion during liver cell proliferation induced by a single dose of lead nitrate // Boll. Soc. Ital. biol. Sper. – 1995. – Vol. 67, № 12. – P. 993-997.
- 42.Митченков В.Т. Токсиколого-гигиеническая оценка нитратно-нитритной нагрузки на организм человека и методические основы ее профилактики: Автореф. дисс. ... д-ра мед. н. – М., 1992. – 41 с.
- 43.Костенко В.О. Зміни енергетичного метаболізму в нирках білих щурів у динаміці гострої інтоксикації нитратом натрію //Фізіологічний журнал. – 1995. – № 5-6. – С. 91-95.

44. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион радикала // Вестник российской академии наук. – 2000. – № 1. – С. 39-41.
45. Горішна О.В. Рівень оксиду азоту в крові дітей, які вживають питну воду з підвищеним вмістом нітратів // Перинатологія та педіатрія.– 2002 – № 1 – С. 50-51.
46. Горішна О.В. Клініко-патогенетичні механізми формування порушень стану здоров'я дітей в умовах нітратного забруднення навколишнього середовища та шляхи їх профілактики і реабілітації: Автореф. дис. ... д-ра мед. н. – К., 2002. – 32с.
47. Ильницкий А.П., Королёв А.А., Худoley В.В. Канцерогенные вещества в водной среде. – М.: Наука, 1993.– 222 с.
48. Марков Х.М. Оксид азота и оксид углерода - новый класс сигнальных молекул // Успехи физиологических наук. – 1996. – № 4. – С. 30-43.
49. Moncada S., Higgs A. The L-arginine - nitric oxide pathway // N. Engl. J Med. – 1993.– Vol. 329, № 3. – P. 2002-2012.
50. Clancy R., Levortovsky D., Leszczynska-Piziak J. et al. Nitric oxide reacts with intracellular glutathione and activates the herose monophosphate skunt in humans neutrophils // Proc. Nat. Acad. Sci USA. – 1994. – Vol. 91, № 9. – P. 3680-3684.
51. Nicotera P., Bonfoco E., Brune B. Mechanisms for nitric oxide-induced cell death: Involvement of apoptosis // Adv. Neuroimmunol. – 1995. – Vol. 5, №4. – P. 411-420.
52. Yang C.V., Cheng M.F., Tsai S.S. Calcium, magnesium and nitrate in drinking water and gastric cancer mortality // Jps. Cancer Res. – 1998. – Vol. 98, №2. – P. 124-130.
53. Nathan C., Qiao X. Regulation of biosynthesis of nitric oxide // J. Biol. Chem. – 1996.– Vol. 269, № 19. – P. 13725-13728.
54. Yoon K.W., Mitchell H.L., Broder L.D. Trauma - induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons // Stroke. – 1996. – Vol. 27, № 1. – P. 12-126.
55. Sarih M., Souvannavong V., Adam A. Nitric oxid syntase induced macrophage death by apoptosis // Biochim. Biophys. Res. Comuns. – 1993. – Vol. 193, № 3. – P.503-507.



- 56.Гоженко А.И., Доренский В.С., Рудина Е.И. Причины и механизмы интоксикации нитратами // Медицина труда и промышленная экология. – 1996. – № 4. – С. 15-20.
- 57.Arroyo Villario M.T., Lanas Arbeoa A. Moco y secretion de bicarbonato en barrera gastrica // Gastroenterologia y. Hepatologia. – 1997. – Vol. 20, №2. – P. 4-11.
- 58.Глєбова Л.Ю. Зміни енергетичного метаболізму і перекисного окислення ліпідів при гострій інтоксикації нітратом натрію та використанні гіпербаричної оксигенації: Автореф. дис. ... к.. мед. н.: 14.03.04. – К., 1998. – 15 с.
- 59.Опополь Н.И., Добрянская Е.В. Нитраты. – Кишенёв: Штиинца, 1986. – 105 с.
- 60.Марков Х.М. Роль оксида азота в патогенезе болезней детского возраст //Российский вестник педиатрии и перинатологии. – 2000. – № 6. – С. 38-40.
- 61.Ward M.H., Marc S.D., Control K.P. Drinking water nitrate and the risk of non-Hodgkin's lumfoma // Epidemiology. – 1998. – Vol. 7, № 5. – P. 465-471.
- 62.Lancaster J.R., Langrehr J.M., Bergonia H.A. EPR detection of heme and nonheme iron - containing protein nitrosylation by nitric oxid during rejection of rat heard allograft // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 267, № 16. – P. 10994-10998.
- 63.Mulsch A., Mordvintcev P.I., Vanin A.F. Formation and release of dinitrosyl iron complexes by endothelial cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1993. – Vol. 196, № 3. – P. 1303-1308.
- 64.IzumiY., Benz A., Clifford D. Nitric oxid inhibitor attenuate ischemic degeneration in the Cal region of rat hippocampal slices // Neurosci. Lett. – 1996. – Vol. 210, № 3. – P.160.
- 65.Barchi A, Nag T.C., Wadhwa S. The expression of nitric oxide synthase in human brain tumours and peritumoral areas // J.Neurol. Sci. – 1998. – Vol. 155, № 1. – P. 196-203.
- 66.Jordan N., Pearson J., Allen A. A noel method for the visualization of the in situ mucus layer in rat and man // Clinical Science. – 1998. – Vol. 95, № 1. – P. 97-106.
- 67.Траверсе Г.М., Зюзіна Л.С., Фастовець М.М. Особливості гемопоезу у дітей, що мешкають на територіях з підвищеною концентрацією нітратів у питній воді //Актуальні проблеми сучасної медицини – 2001. – Т. 1, № 1-2. – С. 58-59.

- 68.Горішна О.В. Вплив нітратного забруднення питної води на формування метгемоглобінемії у дітей // *Современные проблемы токсикологии.* – 2002. – №1. – С. 62-63.
- 69.Higa J., Croce P., Cbrci O. Nitrate intoxication cher I enfant des pays en voied de'veloPMENT, uve revue generale en provenance des pays du basin nitrate Rio de la Plata // *Ann. Nestle.* – 1999. – Vol. 48, № 1. – P. 13-26.
- 70.Ohta T., Inoue T., Takitani S. Content of N-nitroso Compounds and mutagenici in 35 japanesc foods after treating with nitrite // *Agr and Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 54, №10. – P. 2559-2564.
- 71.Parslow R.C., Kinney P.A., Law G.R. Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis // *Diabetologia.* – 1997. – Vol. 40, № 5. – P. 550-556.
- 72.Hauff K., Fischer R.G., Ballschmiter K. Determination of C1-C5 alkyl nitrates in rain, snow, white frost, lake, and tap water by a combined codistillation head-space gas chromatography technique. Determination of Henry's law constants by head-space // *Chemosphere.* – 1998. – Vol. 39, № 8. – P. 2599-2615.
- 73.Бондаренко Ю.Г. Гигиеническая оценка суммарного поступления нитратов с пищевыми продуктами и питьевой водой в организм детей раннего возраста: Автореф. дисс. ... к.мед.н. – К., 1994. – 24 с.
- 74.Касьяненко А.С., Щаповал В.Ф. Медицинские аспекты экологической ситуации и производственной среды на территории Полтавской области. // *Материалы конференции, посвящ. 70-летию института.* – Полтава, 1991. – С. 128-129.
- 75.Костенко В.А., Глебова Л.Ю. Токсическое действие нитратов и нитритов на организм человека и теплокровных животных // *Вестник проблем биологии и медицины.* – 1996. – Вып. 11. – С. 4-13.
- 76.Циганенко О.І. Нітрати в харчових продуктах. – К.: Здоров'я, 1990. – 55 с.
- 77.Лукьянова Е.М., Тараховский М.Л., Бабко А.Д. Особенности адаптации при хроническом стрессе у детей с заболеваниями органов дыхания и пищеварения // *Педиатрия.* – 1995. – № 5. – С. 69-72.

78. Суханова Н.Н. Физическое развитие школьников к концу 20 века: анализ и прогноз // Российский педиатрический журнал. – 1999. – № 2. – С. 36-41.
79. Marsh H.W., Craven R., Debus R. Structure, stability, and development of young children's self-concepts: a multicohort-multioccasion study // Child Dev. – 1998. – Vol. 69, № 4. – P. 1030 - 1053.
80. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение / Под редакцией А.М. Вейна. – М.: Медицинское информационное агенство, 1998. – 746 с.
81. Квашніна Л.В., Родіонов В.П., Сливак О.А. Взаємозв'язок рівня оксиду азоту з функціональним станом вегетативної нервової системи та центральної гемодинаміки у здорових дітей молодшого шкільного віку // Перинатологія та педіатрія. – 2002. – № 2. – С. 36-38.
82. Горішна О.В., Цебржинський О.І., Горішний Б.М. Вплив хронічної дії нітратів на проксидантно-антиоксидантну систему печінки білих щурів залежно від віку // Теоретична і експериментальна медицина. – 2001. – № 1. – С. 50-51.
83. Горішна О.В. Корекція кверцетином антиоксидантного захисту організму дітей, які постійно вживають воду з підвищеним вмістом нітратів // Медицина сьогодні і завтра. – 2001. – № 4. – С. 51-55.
84. Дружинина Э.И. Дискинезии желчных путей у детей (лекция) // Педиатрия. – 1985. – № 10. – С. 62-69.
85. Зайцева О.В., Намазова О.С., Царькова О.Н. Современные представления о лечении детей с дискинезиями желчевыводящих путей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 1998. – № 1. – С. 84-87.
86. Журавлёва И.А., Мелентьев И.А., Виноградов Н.А. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии // Клиническая медицина. – 1997. – № 4. – С. 18-21.
87. Горішна О.В. Зміни системи захисту слизової оболонки шлунку та 12-палої кишки у дітей, які проживають на нітратнозабруднених територіях // Проблеми екології та медицини. – 2001. – № 1-2. – С. 12-14.
88. Кривова Н.А., Селиванова Т.И. Структорно-функциональная организация защитного слизевого барьера пищеварительного тракта // Российский журнал

гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. –1998. – Т. 8., № 1. – С. 30-37.

89. Харченко В.Н. Клиническая гастроэнтерология. – К.: Здоровье, 2000. – 445 с.
90. Денісова М.Ф., Мягка Н.М. Сучасні уявлення про систему захисту слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки та її роль в патогенезі хронічних гастродуоденальних хвороб у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 1. – С. 54-58.
91. Cruer B., Feldman M. Effect of very low dose daily, long-term aspirin therapy on Gastric, Duodenum and Rectal Prostaglandin levels and on mucosa injury in Healthy Humans // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 17, № 1. – P. 17-25.
92. Йип Рэй Дефицит микронутриентов у детей грудного и раннего возраста // Материалы IV Международного симпозиума. – М., 1995. – С. 6-22.
93. Vogtman H., Biedermann R. The nitrate story - no end in sight // Nutr. And health. – 1995. – Vol. 3, № 4. – P. 217-239.
94. Савицкая И.В., Прокопенко Е.А., Петренко Т.И. Энтеросорбция как метод эндозкологического воздействия на внутреннюю среду организма // Матер. 7 Всерос. симпоз "Эколого-физиологические проблемы адаптации". – М., 1994. – С. 241-242.
95. Мамаева Е.М., Жукова Г.Ф., Власкина С.Г. Влияние селена на эндогенный синтез н-нитрозоаминов и токсическое действие нитритов у крыс // Вопр. питания. – 1994. – № 4. – С. 32-33.
96. Доскин В.А., Мураенко Н.М., Тонкова-Ямпольская Р.В. Морфофункциональные константы детского организма. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.
97. Walker R. Nitrates, nitrites and N-nitrosocompound: a review of the occurrence in food and diet and the toxicological implications // Food additive and contamin. – 1996. – Vol. 7, № 6. – P. 717-768.
98. Van der Vliet A. et al. Interactions of peroxynitrite with human plasma and its constituents: oxidative damage and antioxidant depletion // Biochem. J. – 1994. – Vol.303, № 2. – P. 295-301.

99. Vanin A.F. Endotelium - derived relaxing factor is a nitrosyl iron complex with thiol ligands // *Febs Letters*. – 1995. – Vol. 289, № 1. – P. 1-3.
100. Нетребенко О.К. Состояние здоровья детей первых двух лет жизни в отдельных регионах России: Автореф. дисс. ... д-ра мед. н. – М., 1997. – С. 32-33.
101. Бунятян Ю.А. Водно-миграционные свойства ингибиторов нитрификации // *Довкілля та здоров'я*. – 2000. – Грудень. – С. 28-31.
102. Эрдар А. Время думать о нитратах // *Будь здоров*. – 1996. – № 4. – С. 56-58.
103. Lyall F., Yuang A., Greer I.A. Nitric oxide concentration are increased in the fetoplacental circulation in preclampsia // *American Journal of Obstetrics Gynecology*. – 1995. – Vol. 173, № 3. – P.714-718.
104. Харьковская Н.Л., Ляшенко Л.Ф., Баранова Н.В. Осторожно – нитраты! // *Химия в школе*. – 1999. – № 1. – С. 53-56.
105. Ревелль П., Ревелль Ч. Среда нашего обитания. – М.: Мир. – 1995. – Т. 2. – С.159-160.
106. Габович Р.Д., Припутина Л.С. Гигиенические основы охраны продуктов питания от нитратов // *Вопросы питания*. – 2001. – № 1. – С. 60-64.
107. Циприян В.И., Ялкупт С.И. Питание в профилактике опухолей. – К.: Книга плюс, 2000. – 146 с.
108. Уманський В.Я., Сергеева Л.А., Отрощенко М.М. Удосконалення екологічного моніторингу за допомогою біохімічних та генетичних критеріїв визначення ризику для здоров'я // *Довкілля та здоров'я*. – 1998. – № 2. – С. 6-9.
109. Здоровье матери и ребёнка / Под редакцией Лукьяновой Е.М. - К.: Украинская энциклопедия имени М.П. Бажана. – 1994. – 700 с.
110. Шабалов Н.П. Детские болезни. – Санкт-Петербург: Сотис, 1993. – 566 с.
111. Лук'янова О.М. Наукові аспекти вирішення проблеми зниження дитячої захворюваності в Україні // *Журнал АМН України*. – 1996. – Т. 2, № 2. – С. 334-343.
112. Чекман І.С. Вітаміни, фізіологічно активні речовини і дитячий організм // *Педіатрія*. – 1998. – № 2. – С. 43-47.

113. Чеботарьова В.Д., Майданник В.Г. Пропедевтична педіатрія. - К.: Укртиппроєкт. – 1999. – 578с.
114. Вельтищев Ю.Е. Экологически детерминированные синдромы и болезни в детском возрасте // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1996. – №2. – С. 6-18.
115. Нагорна А.М., Хижняк Н.И., Оснач А.В. Оценка физического развития детей отдельных регионов Украины в возрасте от 1 до 14 лет // Методические рекомендации. – К., 1991. – 51 с.
116. Воронцов И.М., Матвеева Н.А., Максимова Т.М. Современное состояние, тенденции и проблемы оценки физического развития детей из разных экологических и экономических районов России (Санкт-Петербург) //Педиатрия.– 1995. – № 4. – С. 50-51.
117. Кассараба М.М. Особливості фізичного розвитку в дітей в залежності від місця проживання // Педіатрія. Акушерство. Гінекологія. – 1991. – № 2. – С. 28-29.
118. Актуальні проблеми охорони здоров'я дітей шкільного віку і підлітків: Матеріали науково-практичної конференції. – Харків, 1997. – 246 с.
119. Нагорна А.М., Грузева Т.С., Кульчинська Т.К. Сучасний стан здоров'я підлітків і молоді України та заходи щодо його збереження і покращення //Лікарська справа. – К., 1998. – № 7. – С. 177-181.
120. Русланов В.М. Новый вариант адаптации личностного теста ЕРІ //Психологический журнал. – 1987. – № 1. – С. 113-126.
121. Петри А., Себин К. Наглядная статистика в медицине. – М.: Издательский дом ГЕОТАР-МЕД.– 2002. – 126 с.
122. Lehr R. Sixteen s squared over d squared: a relation for crudesample size estimates //Statistics in Medicine. – 1997. – Vol. 11, № 4. – P. 1099 – 1102.
123. Szilagyi P.G., Schor E.L. The health of children // Health Serv Res. – 1998. – Vol. 33, № 4. – P. 1001-1039.

124. Коломенский В.Н., Безкоровайная О.И., Кострикова Л.Ф. Оценка физического и нервно-психического развития детей: Методические рекомендации. – Харьков, 1991. – 46 с.
125. Биохимические методы в токсикологическом эксперименте и клиник //Методическое руководство Проблемной комиссии "Научные основы гигиены и токсикологии пестицидов, полимеров и пластических масс", – К., 1985. – 89 с.
126. Green L.C., Wagner D.A., Glogowski J.G. et al Analysis of nitrate, nitrite and nitrate in biological fluids // Anal. Biochem. – 1997.– Vol. 126, № 1. – P. 131-138.
127. Ходикіна Т.О., Хмельникова Л.І. Огір Л.Б. Вплив антропогенних факторів на деякі біохімічні показники біологічних рідин організму // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Вплив екологічного оточення на стан здоров'я дітей". – Полтава, 2000. – С. 111-112.
128. Санитарно-гигиенические методы исследования пищевых продуктов и воды /Под редакцией Яцулы Г.С. – К.: Здоровье, 1991. – 286 с.
129. Йендрашик Л., Клегчерн Р. Определение содержания билирубина и его фракций в сыворотке крови колориметрическим диазометодом // В.Г.Колб, В.С.Камышников. Справочник по клинической химии. – Минск.: Беларусь, 1982.– С. 251-254.
130. Лабораторные методы исследования в клинике / Под редакцией Меншикова В.В. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
131. Пеший Н.Н. Электрокардиография в педиатрической практике. – Полтава: Издательство УМСА, 1999. – 279 с.
132. Белоконь Н.А., Кубергер М. Б. Болезни сердца и сосудов. - М.: Медицина, 1987. – Т. 1. – С. 303-350.
133. Баевский Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1984. – 220 с.
134. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике /Под редакцией Митькова В.В., Медведьева М.В. – М.: Видар, 1997. – Т. 1. – 319 с.

135. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. – К.: Вища школа, 1991.– 381 с.
136. Посібник з експериментально-клінічних досліджень в біології, фармакології та медицині /Під редакцією Кайдашева І.П., Соколенко В.М., Катрушова О.В. – Полтава:–Видавництво УМСА, 1996. – 271с.
137. Биохимические, иммунологические и биофизические методы в токсикологическом эксперименте / Под ред. Павлова А.В. – К., 1989. – С. 172-176.
138. Курган О.І. Особливості перебігу процесів перекисного окислення ліпідів у вагітних жінок під впливом малих доз іонізуючого випромінення // Укр. науково-медичний молодіжний журнал. – 1998. – № 1. – С. 72-76.
139. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Оксидантный стресс, общий механизм поврежденный при заболеваниях нервной системы // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1996. – Т. 96, № 2. – С. 111-114.
140. Зюзін В.О. Статистичні методи в охороні здоров'я та медицині. – Полтава: Видавництво УМСА, 1995. – 112 с.
141. Социальная гигиена и организация здравоохранения /Под редакцией А.Ф.Серенко и В.В. Ермакова. М.: Медицина, 1984. – 412 с.
142. Зосімов А.М., Голік В.П. Дисертаційні помилки. – Харків: Інжек, 2004. – 215 с.
143. Елисеева И.И., Рукавишников В.О. Группировка, корреляция, распознавания образов. – М.: Медицина, 1977. – 216 с.
144. Струков А.І., Серов В.В. Патологічна фізіологія. – Харків: Факт, 1999.– 615с.
145. Белоусов Ю.В., Волошина Л.Г., Павленко Н.В. Захворювання органів травлення у дітей ( стандарти діагностики та лікування ). – Харків: Інжек, 2004. – 123 с.
146. Мазуркевич А.Й. Залізовмістні білки та перекисне окислення в організмі тварин під впливом окислених форм азоту // Матеріали 7-го українського з'їзду біохіміків. – К., 1997. – С. 185-186.



147. Цыганенко О.И., Горбань Г.П., Манолова О.Н. Нитраты на приусадебном участке, где можно определить их содержание в продуктах питания и питьевой воде? // Проблемы питания и здоровья. – 1997. – № 1. – С. 36-37.
148. Булатов В.П., Мороз Т.Б. Мебранодеструктивные процессы при поражении билиарной системы у детей // Педиатрия. – 1991. – № 9. – С. 37-40.
149. Преварский Б.П., Бабко С.О., Лук'янова І.С. Рухові режими в системі реабілітації дітей шкільного віку з дискінетичними порушеннями жовчновивідних шляхів // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 1998. – № 2. – С. 19-21.
150. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Справочное руководство по гастроэнтерологии. – М.: Мед. информ. агенство. – 1997. – 476 с.
151. Шеляпина В.В. Дифференциальная диагностика функциональных и воспалительных болезней желчных путей у детей // Медицинская помощь. – 1995. – № 1. – С. 29-33.
152. Рейви П., Экверт Р. Современная ботаника. – М.: Медицина, 1990. – С.143-151.
153. Цыганенко О. І. Еколого-гігієнічна система охорони здоров'я населення України від негативного впливу нітратів харчових продуктів: Автореф. дис. ... д-ра.мед.н. – К., 1994. – 46 с.
154. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. – Л.: Медицина, 1989. – С. 156-160.
155. Некрасова А. Тайны зародыша пшеницы. – М: Образ-компани, 2000. – 128 с.
156. Шандала М.Г., Звиняцковский Я.И., Вайнруб Е.М. Оценка функционального состояния организма при массовых обследованиях с целью установления влияния окружающей среды на здоровье населения // Метод.рекомендации. – К., 1987. – 25с.
157. Козинец Г.И. Интерпретация анализов крови и мочи. Клиническое значение анализов. – М.: Медицина, 1995. – 126 с.

158. Горішна О.В. Деякі аспекти дії нітратів на енергетичний метаболізм в печінці білих щурів в залежності від віку // Медицина сьогодні і завтра. – 1999. – № 3-4. – С. 19-20.
159. Глебова Л.Ю. Вплив гіпербаричної оксигенації на енергетичний метаболізм у печінці білих щурів при гострій інтоксикації нітратом натрію // Фізіологічний журнал. – 1998. – № 1-2. – С. 24-29.
160. Справочник по детской гастроэнтерологии / Под ред. А.М. Запруднова, А.И. Волкова. – М.: Медицина, 1995. – 384 с.
161. Лазарева З.О. Енергетичний обмін в головному мозкові при нітратній інтоксикації за умов гіпербаричної оксигенації: Автореф. дис. ... к.мед.н. – К., 1997. – 16 с.
162. Майданник В.Г., Чеботарьова В.Д., Бурлай В.Г. Вегетативні дисфункції у дітей: нові погляди на термінологію, патогенез та класифікацію // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2000. – № 1. – С. 10-12.
163. Аболенская А.В., Усанова Е.П., Маткинский Р.А. Мера адаптованости биосистем организма в оценке экологически вредных факторов // Гигиена и санитария. – 1993. – № 10. – С. 64-67.
164. Дьяконова Т.Л., Реутов В.П. Влияние нитрита на возбудимость нейронов мозга виноградной улитки // Российский физиологический журнал. – 1998. – №11. – С. 1264-1272.
165. Nathan S., Qiao wen Xie. Reegulation of biosynthesis of nitric oxide // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269, № 19. – P. 13725-13728.
166. Масюта Д.І. Вплив антропогенного забруднення навколишнього середовища на вегетативну адаптацію серцево-судинної системи у дітей з ускладненими формами ГРВІ // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 1998. – № 5. – С. 15-17.
167. Квашніна Л.В. Поняття адаптації і адаптованості як інтегральний показник здоров'я (огляд літератури) // Перинатологія і педіатрія. – 2000. – № 1. – С. 33-35.
168. Траверсе Г.М., Горішна О.В. Функціональна активність стрес-забезпечуючих систем та її зв'язок з регуляторною функцією вегетативних центрів дітей, які часто хворіють // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 3. – С. 71-72.

169. Петухов Н.И., Иванов А.И. Исследование некоторых психофизиологических реакций при водно-нитратной метгемоглобинемии у детей // Гигиена и санитария. – 1970. – № 1. – С. 26-27.
170. Хайтович М.В., Мітюряєва І.О. Нейропсихологічні та психосоматичні аспекти вегетативних дисфункцій у дітей. // Педіатрія, акушерство, гінекологія.– 1998.– № 6. – С. 40-43.
171. Яцык Г.В. Руководство по неонатологии. – М.: Медицина, 1998. – 320 с.
172. Шабалов Н.В. Неонатология. – Санкт-Петербург: Специальная литература, 1997. – Т. 1. – 494 с.
173. Программированная клеточная гибель / Под ред. В.С. Новикова. – Санкт-Петербург. – 1996. – 276 с.

## Додаток А

### Тест Вейна

1.Відмічаєте Ви при будь-якому хвилюванні схильність до:

- а) почервоніння обличчя;
- б) поблідіння обличчя ?

2.Бувають у Вас оніміння чи похолодіння:

- а)пальців кисті рук, ступнів;
- б)цілком пальців кисті рук, ступнів?

3.Бувають у Вас зміни кольору (поблідіння, почервоніння, посиніння):

- а)пальців кисті рук, ступнів;
- б)цілком пальців кисті рук, ступнів?

4.Чи відмічаєте Ви підвищену пітливість?

5.Бувають у Вас часто відчуття серцебиття, "завмирання, " "зупинки серця"?

6.Бувають у Вас часто відчуття затруднення при диханні: почуття нестачі повітря, прискорене дихання?

7.Чи характерне для Вас порушення функції шлунку, кишечника: схильність до закріпів, проносів, "здуття" живота, біль?

8.Бувають у Вас втрати свідомості або відчуття, що можете її втратити?

9.Чи бувають у Вас напади головного болю ("вся голова, " "тільки половина, " "певна ділянка, " здавлюючий чи пульсуючий головний біль)?

10.Відмічаєте Ви на сьогодні зниження працездатності, швидку втомлюваність?

11.Відмічаєте Ви порушення сну:

- а)важко заснути;
- б)поверхневий неглибокий сон з частими пробудженнями;
- в)почуття невиспаності ранком при пробудженні?

## Додаток Б

### Тест Айзенка

Діти відповідати потрібно чесно, щоб правильно оцінити Вас! На відповідь "так" ставимо "+", а на відповідь "ні" ставимо "-". Підрахування буде тільки за вище вказаними знаками по балах і ваші відповіді звірятимуть по шкалі правди. Необхідно знати, що є питання, які перевірятимуть Вас на правдивість. Неправдивість тільки викривить результат і приведе до неправильної оцінки.

1. Чи любиш ти шум і турботу навколо себе?
2. Чи часто ти потребуєш друзів, які б могли тебе підтримати?
3. Ти завжди знаходиш швидко відповідь, коли тебе про що-небудь просять?
4. Буває так, що ти роздратований чим-небудь?
5. Часто у тебе змінюється настрій?
6. Вірно, що тобі легше і приємніше з книгами, ніж з дітьми?
7. Часто тобі не дають заснути різні думки?
8. Ти завжди робиш так, як тобі говорять?
9. Любиш ти жартувати над ким-небудь?
10. Ти коли-небудь відчував себе нещасним, хоч на те і не було справжньої причини?
11. Можеш сказати про себе, що ти весела і жива людина?
12. Ти коли-небудь порушував правила поведінки в школі?
13. Вірно, що ти часто роздратований чим-небудь?
14. Подобається тобі робити все у швидкому темпі (якщо навпаки, схильний до неспіху, відповідаєш "ні")?
15. Ти переживаєш через всілякі страшні події, які ледве не стались, хоча все закінчилось добре?
16. Тобі можна довірити любу таємницю?
17. Можеш ти без особливої праці внести веселість у скучну компанію однолітків?

18. Буває так, що у тебе без всякої причини (фізичне навантаження) сильно б'ється серце?
19. Робиш ти завжди перший крок, щоб потоваришувати із ким-небудь?
20. Ти коли небудь говорив неправду?
21. У тебе легко пропадає настрій, коли критикують тебе і твою роботу?
22. Чи ти часто жартуєш і розповідаєш смішні історії своїм друзям?
23. Ти часто відчуваєш себе втомленим?
24. Ти завжди робиш уроки спочатку, а все інше потім?
25. Ти зазвичай веселий і всім задоволений?
26. Чи тебе легко образити?
27. Тобі дуже подобається говорити з іншими дітьми?
28. Завжди ти виконуєш прохання про допомогу по господарству?
29. У тебе бувають запаморочення?
30. Буває так, що твої дії і вчинки ставлять інших людей у негарне положення?
31. Ти часто відчуваєш, що тобі що-небудь набридло?
32. Любиш ти іноді похвалитись?
33. Ти частіше всього сидиш і мовчиш, коли попадаєш у коло незнайомих людей?
34. Ти іноді хвилюєся так, що не можеш усидіти на місці?
35. Ти зазвичай швидко приймаєш рішення?
36. Ти ніколи не шумиш у класі, навіть коли немає вчителя?
37. Тобі часто сняться страшні сни?
38. Можеш ти дати волю почуттям і повеселитись у колі друзів?
39. Тебе легко розсердити?
40. Доводилось тобі погано говорити про кого-небудь?
41. Вірно те, що ти зазвичай говориш і дієш швидко не затримуючись особливо на роздуми?
42. Якщо опиняєся у негарному положенні, то потім довго переживаєш?
43. Тобі дуже подобаються шумні і веселі ігри?
44. Ти завжди їси те, що тобі подають?
45. Тобі важко відповісти "Ні," коли тебе про, що-небудь просять?

46. Ти любиш часто ходити в гості?
47. Бувають такі моменти, коли тобі не хочеться жити?
48. Був ти коли-небудь грубим з батьками?
49. Вважають тебе діти веселою, живою людиною?
50. Ти часто відволікаєшся, коли робиш уроки?
51. Ти частіше сидиш і дивишся, чим приймаєш активну участь у загальних веселощах?
52. Тобі зазвичай важко буває заснути через різні думки?
53. Буваєш ти повністю впевнений, що можеш впоратися із справою, яку повинен виконати?
54. Буває, що ти відчуваєш себе самотнім?
55. Ти соромишся говорити першим з новими людьми?
56. Ти часто спохвачуєшся, коли вже пізно, що-небудь виправити?
57. Коли хтось з дітей кричить на тебе, ти теж кричиш у відповідь?
58. Буває так, що ти іноді відчуваєш себе самотнім, або сумним без всякої причини?
59. Ти вважаєш, що важко отримати справжнє задоволення від живої компанії однолітків?
60. Тобі часто приходится хвилюватись через те, що зробив щось не подумавши?