



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **56421** (13) **U**  
(51) МПК (2011.01)  
**G01N 33/48**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ СИНДРОМУ ЕКОЛОГІЧНОЇ ДЕЗАДАПТАЦІЇ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ**

1

2

(21) u201009084

(22) 19.07.2010

(24) 10.01.2011

(46) 10.01.2011, Бюл.№ 1, 2011 р.

(72) МОСКВЯК НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА, ФЕ-  
ДОРЕНКО ВІРА ІЛАРІОНІВНА

(73) МОСКВЯК НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА, ФЕ-  
ДОРЕНКО ВІРА ІЛАРІОНІВНА

(57) Спосіб визначення синдрому екологічної де-  
задаптації у дітей молодшого шкільного віку, що

включає визначення середньо-молекулярних сполук у сечі, який **відрізняється** тим, що у сечі досліджують вміст δ-амінолевулінової кислоти та середньо-молекулярних сполук, а також проводять обстеження мікроелементного спектра волосся і, за умови перевищення нормативного рівня (або середнього показника у досліджуваній групі), діагностують синдром екологічної дезадаптації.

Корисна модель відноситься до профілактичної медицини, зокрема до гігієни дітей та підлітків, і може застосовуватись як донозологічний тест при поглибленому вивченні стану здоров'я для прогнозування адаптивних можливостей дитячого організму та з метою виявлення груп ризику щодо формування синдрому екологічної дезадаптації.

Виникнення та перебіг адаптаційно-приспосувальних реакцій дитячого організму не можна розглядати без взаємозв'язку із станом довкілля. Організм дітей знаходиться у процесі росту і розвитку, тому у значній мірі зазнає впливу найрізноманітніших чинників довкілля, а також факторів малої інтенсивності, дія яких не обмежується одномоментною взаємодією, а виявляється на наступних етапах онтогенезу [1]. Внаслідок вікової незрілості захисних та пристосувальних механізмів, інтенсивності обмінних процесів, структурних та функціональних характеристик діти є надзвичайно вразливою групою населення [2].

Антропогенні чинники довкілля за умови їх хронічного впливу можуть обумовлювати численні захворювання пов'язані із зниженням резистентності організму, наприклад, повторні спалахи респіраторних інфекцій, підвищення рівня інфекційної захворюваності [3]. Для екологічно несприятливих територій характерна висока частота ендокринопатій (до 31: 1000), серед яких превалює патологія щитоподібної залози. Крім того, у цих регіонах серед обстежених контингентів дитячого населення статистично достовірно підвищена частота хронічної патології органів травлення та нирок, широко розповсюджені хвороби ЛОР-органів, вегетосудинна дистонія, значно поширені сколіози та ане-

мії, часто спостерігаються вроджені вади розвитку, невротичні реакції [4].

У плані оцінки первинних зрушень у стані здоров'я актуальним є проведення донозологічної діагностики. Донозологічні стани, що зустрічаються у значній кількості практично здорових осіб, відрізняються від захворювань переважанням неспецифічних змін над специфічними. Це такий мінімальний рівень здоров'я при якому ще не відбувається розвиток патологічного процесу, функціональні порушення, що виникають, мають зворотній характер [5]. Донозологічна діагностика, як складова частина комплексу превентивних методів дослідження, передбачає диференціацію станів задовільної, напруженої та незадовільної адаптації організму до багатьох чинників. Для визначення ступеня адаптованості рекомендується використання традиційної оціночної шкали перехідних станів здоров'я - хвороба: задовільна адаптація (норма), напруження адаптаційних механізмів (донозологічний стан), незадовільна адаптація (преморбідний стан), зрив адаптації із зниженням функціональних можливостей організму та симптоматикою тих або інших захворювань [6].

Відомий спосіб прогнозування функціональних порушень у стані здоров'я дітей із регіонів екологічного неблагополуччя [7]. Цей спосіб полягає у тому, що проводять оцінку спектрального аналізу серцевого ритму з визначенням коефіцієнту відношення низькочастотного спектру до високочастотного і показника моди, за діапазоном значень яких прогнозують функціональні порушення в стані активності симпатико-адреналової системи. Позитивним є висока точність способу та можливість

(19) **UA** (11) **56421** (13) **U**

своєчасного виявлення дітей з групи підвищеного ризику зі зниженням компенсаторно-адаптивних реакцій. Недоліки зазначеного способу зумовлені певною складністю одномоментного охоплення великих контингентів дітей та неможливістю зіставити отриманий результат із впливом специфічного екологічного чинника.

Крім того, відомим є спосіб донозологічної діагностики у дітей препубертатного віку, який дозволяє кількісно оцінювати фізичний розвиток дітей молодшого шкільного віку на підставі визначення комплексу показників (довжина й маса тіла, частота серцевих скорочень у спокої і після 20 присідань, життєва ємність легень, затримка подиху на вдиху і видиху, показник станової м'язової сили), за якими розраховують коефіцієнт фізичного розвитку [8]. Пропонований спосіб дозволяє підвищити точність донозологічної діагностики і прогнозування рівня фізичного розвитку у педіатричній практиці. Поряд з цим, як в усіх методах, у ході виконання яких здійснюється оцінка фізичного розвитку як провідного інформативного критерію, а також передбачено визначення широкого спектру перерахованих показників, недоліком описаного способу є необхідність досить значних витрат часу, що утруднює процес дослідження і відтерміновує отримання кінцевого результату.

Найближчим аналогом пропонованої корисної моделі є спосіб оцінки ступеня ендогенної інтоксикації у дітей, що проживають на території, забрудненій солями важких металів, за рівнем середніх молекул в сечі [9]. Перевагою застосованого лабораторного тесту є висока надійність верифікації синдрому хронічної ендогенної інтоксикації, який формується за умови комбінованого впливу декількох ксенобіотиків. З огляду на значне розповсюдження найрізноманітніших забруднювачів довкілля постає питання розширення групи інформативних маркерів, які дозволяють встановлювати навіть початкові ефекти нефротоксичного впливу екологічно зумовлених токсичних експозицій. Саме тому недоліком цього способу можна вважати використання виключного одного методу донозологічної діагностики.

Донозологічні зрушення в організмі мають чітку детермінованість навколишнім середовищем, так як і відносно стійкі порушення здоров'я, зокрема, захворюваність та фізичний розвиток.

Існуючі методи диспансерного та клінічного обстеження спрямовані на діагностику нозологічних форм патології і не дають можливості розпізнавати та диференціювати субклінічні рівні.

В основу корисної моделі поставлене завдання створити спосіб визначення синдрому екологічної дезадаптації у дітей молодшого шкільного віку, який передбачає визначення декількох лабораторних показників з використанням найбільш доступних біологічних матеріалів, що дозволяє на етапі донозологічної діагностики об'єктивно оцінити адаптивні можливості дитячого організму.

Поставлене завдання досягається тим, що у способі визначення синдрому екологічної дезадаптації у дітей молодшого шкільного віку, що включає визначення середньо-молекулярних сполук у сечі, який відрізняється тим, що у сечі досліджують

вміст  $\delta$ -амінолевулінової кислоти та середньо-молекулярних сполук, а також проводять обстеження мікроелементного спектру волосся, і за умови перевищення нормативного рівня (або середнього показника у досліджуваній групі) діагностують синдром екологічної дезадаптації.

У сучасних несприятливих екологічних умовах моніторинг здоров'я дитячого населення передбачає інтенсивний пошук і розробку інформативних показників ранніх змін в організмі, що зумовлені дією абіотичних чинників довкілля. Поряд з вивченням імунного гомеостазу, стану серцево-судинної системи, психофізіологічного статусу одним з пріоритетних методів донозологічної діагностики є дослідження індикаторних біосередовищ. У даний час широкого застосування набувають методи неінвазивної діагностики, що дозволяють досліджувати доступний біоматеріал без втручання у внутрішнє середовище організму. Сеча та волосся є одними з найбільш доступних біологічних матеріалів, забір яких не створює неприємних відчуттів пацієнту, не потребує спеціальних умов консервування, що дозволяє одночасно обстежити великі контингенти дітей [10].

Одним з найважливіших біохімічних тестів при деяких соматичних захворюваннях, пов'язаних з порушенням порфірінового обміну, а також при інтоксикації свинцем є визначення  $\delta$ -амінолевулінової кислоти в сечі, ступінь збільшення якої свідчить про гальмування біосинтезу порфіринів на одному з ранніх етапів [11].

Провідною ланкою механізму дії ксенобіотиків є порушення морфології та функціонального стану клітинних мембран та метаболічних процесів у них, що супроводжується виходом із лізосом кислих гідролаз, загальним посиленням гідролітичних процесів у тканинах, накопиченням токсичних продуктів аутолізу, порушенням синтезу ДНК. Середньо-молекулярні сполуки стимулюють процеси руйнування мембран та перекидного окислення ліпідів, стають ендогенними токсинами, що різко погіршує функціональний стан клітин. При виснаженні морфофункціональних ресурсів виникає глибока криза усього організму, яка проявляється синдромом ендогенної інтоксикації [12]. Ймовірно, що адаптаційні можливості залежать від накопичення у дитячому організмі середньо-молекулярних сполук внаслідок дії несприятливих екологічних чинників та наявності і фону супутніх захворювань.

Волосся є ідеальним об'єктом дослідження, оскільки відображає багаторічні процеси, що відбуваються в організмі, а його мікроелементний склад є інформативним та неінвазивним методом донозологічної діагностики [13].

Спосіб здійснюють таким чином.

Для дослідження середньо-молекулярних сполук (СМ) та  $\delta$ -амінолевулінової кислоти ( $\delta$ -АЛК) у дітей забирають по 1,0 мл ранкової порції сечі. Забір волосся здійснюють наступним чином: волосся зістригають в 4-5 місцях на потилиці. Для проведення аналізу беруть пасмо волосся довжиною 3-4 см безпосередньо від кореня. Після його подрібнення формуються таблетки діаметром 1 см, вагою 50 мг. У сечі вміст  $\delta$ -АЛК визначається

за методом Rijks в модифікації Семенової Л.С та співавторів [11], середньо-молекулярні сполуки (СМ) - за методом Н.І. Габріелян [14]. Визначення мікроелементного складу волосся проводять методом рентген -флюоресцентної спектрометрії (прилад "ElvaX", виробник - фірма "Елва-тек"(спільно зі спеціалістами НТЦ "Вірія", м. Київ, Україна).

Обстежувались учні молодшого шкільного віку загальноосвітніх навчальних закладів м. Львова. Проведено 90 досліджень. Середній вік обстежених дітей становив  $9 \pm 1,5$  роки. За статтю: хлопчиків 53,3% та дівчаток 46,7%. Серед супутніх захворювань перше місце посідав дифузний зоб 0-I ступеня. Зазначений діагноз встановлено у 63,3% дітей. Інші види патології, що зустрічались у школярів, розподілились таким чином: патологія ЛОР-органів (аденоїди та гіпертрофія мигдаликів) виявлена у 13,3%, часті ГРЗ спостерігались в аналогічній кількості дітей, тубінфікованими були 10,0% осіб, гельмінтози (ентеробіоз) мали місце у 10,0% дітей. У 20,0% школярів спостерігалася поєднана патологія.

Для дослідження середньо-молекулярних сполук та  $\delta$ -амінолевулінової кислоти у дітей забира-

ли по 1,0 мл ранкової порції сечі. У сечі вміст  $\delta$ -амінолевулінової кислоти визначався за методом Rijks в модифікації Семенової Л.С та співавторів, середньо-молекулярні сполуки - за методом Габріелян Н.І.

У залежності від концентрації як  $\delta$ -АЛК, так і СМ, та частки осіб із відповідними показниками, були побудовані шкали розподілу дітей молодшого шкільного віку на 4 групи за вмістом у сечі зазначених речовин. Визначені показники представлені у таблиці (Табл. 1).

Середнє значення вмісту  $\delta$ -АЛК у сечі обстежених школярів становило  $9,57 \pm 0,61$  мкмоль/г креатиніну. Як видно з наведених у таблиці даних, найчастіше в обстеженого контингенту дітей вміст  $\delta$ -АЛК у сечі знаходився у діапазоні 6,0-10,0 мкмоль/г креатиніну.

У переважної кількості з числа обстежених дітей не встановлено перевищення нормативного показника. Поряд з цим, у 6,6% дітей вміст  $\delta$ -АЛК у сечі ( $M \pm m$   $15,95 \pm 0,85$ ) перевищував визначений середній показник ( $p < 0,05$ ). Збільшення вмісту  $\delta$ -АЛК у сечі може бути критерієм для відбору контингенту осіб, що потребують поглибленого обстеження.

Таблиця 1

Шкала розподілу дітей молодшого шкільного віку (%) у залежності від концентрації  $\delta$ -амінолевулінової кислоти (мкмоль/г креатиніну) у сечі

Групи дітей (%)			
1 (10,0)	2 (56,7)	3 (26,7)	4 (6,6)
Концентрація $\delta$ -АЛК у сечі (мкмоль/г креатиніну)			
1-5,0	6,0-10,0	11,0-15,0	>15,0
$M \pm m$ 4,2 $\pm$ 0,45	$M \pm m$ 8,16 $\pm$ 0,19	$M \pm m$ 13,0 $\pm$ 0,31	$M \pm m$ 15,95 $\pm$ 0,85

Примітка: нормальним діапазоном концентрації  $\delta$ -АЛК у сечі вважають 3,94-18,95 мкмоль/г креатиніну.

Наступний етап дослідження передбачав оцінку наявності та ступеня ендogenous інтоксикації за рівнем СМ у сечі за методикою Н.І. Габріелян із

співавторами. Результати дослідження наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Шкала розподілу дітей молодшого шкільного віку (%) у залежності від концентрації середньо-молекулярних сполук у сечі (умовні одиниці)

Групи дітей (%)			
1 (36,7)	2 (30,0)	3 (10,0)	4 (23,3)
Концентрації середньо-молекулярних сполук у сечі			
0,030-0,120	0,121-0,210	0,211-0,300	> 0,300
$M \pm m$ 0,069 $\pm$ 0,007	$M \pm m$ 0,150 $\pm$ 0,006	$M \pm m$ 0,242 $\pm$ 0,023	$M \pm m$ 0,483 $\pm$ 0,078

Примітка: нормальним вмістом СМ у сечі дітей вважають рівень, що не перевищує 0,280-0,300 ум. од.

Результати обстеження дітей щодо наявності у сечі СМ (в умовних одиницях) засвідчили, що їхній вміст коливався у достатньо широкому діапазоні (від 0,030 до > 0,300 ум. од.). Характерною

особливістю було домінування діапазону 0,030-0,120 ум. од. із середнім значенням 0,069 $\pm$ 0,007 ум. од. Суттєве перевищення вмісту середніх молекул у сечі ( $p < 0,05$ ), порівняно з основною групою

дітей, встановлено серед 23,3 % осіб, в яких спостерігалось поєднання декількох супутніх захворювань. Отже, показник вмісту середніх молекул у сечі дітей з адаптивними порушеннями знаходився в діапазоні максимальних граничних відхилень.

Середній вміст СМ у сечі обстежених нами практично здорових дітей був нижчим ( $p < 0,05$ ) від аналогічного показника у групі дітей з екологічно чистого району ( $0,120 \pm 0,006$  ум.од. проти  $0,250 \pm 0,021$  ум.од.) [9]. Поряд з цим, у групі дітей із відхиленнями у здоров'ї середнє значення СМ становило  $0,483 \pm 0,078$  ум.од., тобто вірогідно перевищувало зазначений вище показник.

Вказана особливість обумовлена наявністю відповідної патології, яка привела до антигенного навантаження і сформувала синдром ендогенної інтоксикації. Дане припущення підтверджується й тим, що в усіх дітей, віднесених до групи із супутніми захворюваннями, встановлено збільшення щитоподібної залози та патологію ЛОР-органів (аденоїди або гіпертрофія мигдаликів). У 10,0 % дітей мав місце як підвищений рівень середніх молекул у сечі, так і вірогідне відхилення від середнього, для обстежуваної групи, показника  $\delta$ -АЛК у сечі.

Видільна система дитячого організму є «органом - мішенню», яка чутливо реагує на вплив нефротоксичних забруднювачів довкілля. Зокрема, відома специфічна пошкоджуюча дія кадмію та свинцю на епітелій проксимальних звивистих каналців. З огляду на це, особливого значення набуває вибір інформативних маркерів, які дозволяють встановлювати навіть початкові ефекти нефротоксичного впливу екологічно зумовлених токсичних експозицій. Наведений спосіб дає можливість на донозологічному рівні виявити групу дітей із змінами в сечі, що свідчать про порушення біохімічного характеру.

Для проведення аналізу волосся зістригали в 4-5 місцях на потилиці, беручи пасмо волосся довжиною 3 - 4 см безпосередньо від кореня. Потім його подрібнювали та формували таблетки діаметром 1 см, вагою 50 мг. Визначення мікроелементного складу волосся проводили методом рентген - флуоресцентної спектроскопії за допомогою приладу "ElvaX".

На підставі результатів індивідуального аналізу мікроелементограм встановлено, що в усіх обстежених дітей відсутній йод, у 90% мало місце зниження рівня таких важливих есенціальних мікроелементів як залізо та мідь. Вміст калію та кальцію був нижчим у порівнянні з нормативами у 16,6% та 23,3% випадків відповідно, а рівень бром та хлору був підвищеним у 13,3% та у 6,6% школярів відповідно. У 40,0% проб був відсутній кобальт. У 100,0 % випадків візуалізувалися свинець, кадмій та ртуть та у 70,0% випадків був присутній миш'як. Середній вміст стронцію у 30,0 % перевищував умовні межі норми.

За результатами досліджень було встановлено, що рівень заліза ( $6,05 \pm 0,83$  мкг/г) був нижчим ( $p < 0,05$ ) від умовних меж норми (15-35 мкг/г) та даних інших авторів ( $18,5 \pm 1,86$  мкг/г) [15]. Аналогічна ситуація була властива вмісту міді ( $6,79 \pm 0,54$  мкг/г) у волосі обстежених нами дітей (умовні

межі норми 9,0-30,0 мкг/г; дані інших авторів 11,1-23,3 мкг/г) [16]. З огляду на те, що залізо, мідь, кобальт, а також цинк, марганець, хром, селен (вміст яких знаходився на нижній межі норми) та інші есенціальні елементи є коензимами ферментів та беруть участь у багатьох процесах (цикл Кребса, метаболізм катехоламінів та інших біологічно активних речовин тощо), то їхня відсутність може суттєво порушити перебіг життєво важливих процесів в організмі дітей. Тотальна відсутність йоду в усіх пробах є об'єктивним критерієм йододефіциту у регіоні, на фоні якого формується гіперплазія щитоподібної залози. Дефіцит кальцію ( $M \pm m$  -  $291,49 \pm 24,46$  мкг/г; умовні межі норми - 300,0-700,0 мкг/г) може виникати внаслідок неадекватного харчування, а також при захворюваннях щитоподібної залози, нирок, вегетативній дисфункції й при накопиченні свинцю.

Тенденція до зниження вмісту цинку в організмі може бути наслідком надходження кадмію та свинцю, котрі є функціональними антагоністами цинку, особливо за умови неповноцінного харчування, спричиненого дефіцитом білка. Подібно, що і невисокий рівень селену в обстежених дітей спричинений надходженням ртуті та кадмію, поряд з незбалансованим за вмістом білків та жирів харчуванням.

Певне перевищення вмісту стронцію у частки дітей ( $M \pm m$  -  $3,34 \pm 0,27$  мкг/г; умовні межі норми - 0,0-3,0 мкг/г) пов'язано із зниженням рівня кальцію. Оптимальний вміст кальцію протидіє нагромадженню свинцю та стронцію у кістковій тканині, а тому є одним з основних макроелементів, котрі застосовуються з метою захисту від радіаційного впливу.

Отримані результати свідчать про наявність у частини обстежених молодших школярів достатньо високого рівня середньо-молекулярних сполук у сечі, а також вірогідної різниці від середнього для обстежуваної групи показника  $\delta$ -АЛК та вираженого дисбалансу ряду есенціальних мікроелементів, що відображає напруження адаптаційних механізмів і вказує на формування у даного контингенту синдрому екологічної дезадаптації.

Запропонований спосіб є неінвазивним, високоінформативним та нескладним щодо техніки забору матеріалу, і його доцільно застосовувати при поглибленому вивченні стану здоров'я у якості комплексу донозологічних тестів при оцінці адаптивних можливостей дитячого організму з метою виявлення груп ризику.

Джерела інформації:

1 .Михайлова Е. В. Состояние здоровья детей в условиях загрязнения атмосферного /Е. В. Михайлова // Гигиена и санитария. - 2005. - № 2. - С. 93-51.

2. Добровольский Л. А. Современные представления о влиянии низких уровней тяжелых металлов на иммунную и другие системы /Л. А. Добровольский, И. Г. Белашова, Е. Л. Радванская // Доклады та здоров'я. -2005.-№2.-С. 73-78.

3. Захворюваність дітей дошкільного віку у різних екологічних умовах /О. В. Бердник, В. Ю. Зайковська, Л. В. Серих [та ін.] // Гігієна населених

місць: зб. наук. праць - К.: Полімед, 2004. - Вип. 43. - С. 369 - 373.

4. Вельтищев Ю. Е. Экологически детерминированная патология детского возраста /Ю. Е. Вельтищев //Российский вестник перинатологии и педиатрии. -1996. - Т.41, № 2- С. 5- 12.

5. Проблема гигиенической диагностики здоровья в медицине окружающей среды /М. П. Захарченко, В. М. Захарченко, М. М. Захарченко [и друг.]. //Гигиена и санитария. - 2005. - № 2.-С. 67-70.

6. Особенности адаптированности детей к факторам среды обитания и критерии их оценки /А. Г. Сетко, Н. П. Сетко, Т. М. Макарова [и друг.] //Гигиена и санитария. - 2005. - № 6. - С. 57- 61.

7. Деклараційний патент України № 29871 А, МПК А61N2/04; опубл. 15. 11. 2000 р., Бюл. № 6.

8. Деклараційний патент України № 43246А, МПК А61В5/00; опубл. 15. 11. 2001 р., Бюл. № 10.

9. Стан ендогенної інтоксикації у дітей, що проживають на території, забрудненій фтором та солями важких металів /Н. С. Лук'яненко, Г. С. Чайковська, С. О. Печеник [та ін.] //Вісник Вінницького державного медичного університету.- 2002. - № 11.-С. 92- 96.

10. Рахманин Ю. А. Исследование влияния химического загрязнения окружающей среды на состояние здоровья детского населения методами неинвазивной биохимической диагностики /Ю. А.

Рахманин, Л. Х. Мухамбетова, М. А. Пинигин //Гигиена и санитария. - 2004. - № 2. - С. 6- 9.

11. Сравнительная оценка методик определения аминокислоты в моче /Л. С. Семенова, Н. А. Павловская, Т. В. Вознесенская [и др.] //Гигиена труда и профзаболеваний. - 1982. - № 1. - С. 35- 38.

12. Громашевська Л. Л. "Середні молекули" як один з показників "метаболічної інтоксикації" в організмі /Л. Л. Громашевська //Лабораторна діагностика. - 1997. - № 1. - С. 11- 16.

13 Скальный А. В. Микроэлементы для вашего здоровья /Скальный А. В. -М.: Издательский дом "Оникс - 21 век", 2003. - 238с.

14. Габриелян Н. И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях /Н. И. Габриелян //Методические рекомендации. -М., 1985.

15. Ревич Б. А. Химические элементы в волосах человека как индикатор воздействия загрязнения производственной и окружающей среды //Гигиена и санитария. - 1990. - № 3. -С. 55 - 59.

16. Рублевська Н. І. Гігієнічна характеристика впливу забруднення навколишнього середовища важкими металами на стан здоров'я населення: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.02.01 "Гігієна" /Н. І. Рублевська. -К, 1999. - 18 с.