

ЗНАЧЕННЯ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ ДЛЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ РОСТУ І РОЗВИТКУ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

І.Г. Аль Таххан¹

Дані, викладені у статті, свідчать про велике значення мікроелементів для повноцінного метаболізму, нормальної життєдіяльності і розвитку дитячого організму. Дефіцит мікроелементів так само, як і їх надлишок, призводить до порушень розвитку та росту дітей раннього віку. У статті розглядається фізіологічне значення мікроелементів, їх участь у структурах та функціонуванні ферментативних систем дитячого організму. Тому порушення мікроелементного обміну обов'язково потребує корекції.

ВСТУП

Напружений рівень метаболізму у дітей, який не лише підтримує життєдіяльність, але й забезпечує зростання та розвиток дитячого організму, потребує достатнього та регулярного надходження мікронутрієнтів [1].

Макроелементи – це мінеральні речовини, вміст яких в організмі доволі значний – від $10^{-2}\%$ і вище. До них належать: натрій, калій, кальцій, фосфор, хлор, магній, сірка. Органічні речовини, що містяться у організмі в концентраціях 10^{-3} – $10^{-5}\%$, - мікроелементи (йод, залізо, мідь, алюміній, марганець, фтор, бром, цинк, стронцій та ін.), а елементи, що трапляються в організмі у концентраціях від $10^{-5}\%$ та менше, - ультрамікроелементи (ртуть, золото, радій, уран, торій, хром, кремній, титан, кобальт, нікель та ін.) [2-9].

За фізіологічною пріоритетністю мікроелементи можна розмістити у такому порядку: залізо, йод, мідь, марганець, цинк, кобальт, молібден, селен, хром, фтор, кремній, нікель, миш'як [2]. Серед мікроелементів до особливої групи відносять так звані незамінні мікроелементи (залізо, йод, мідь, марганець, цинк, кобальт, молібден, селен, хром, фтор), регулярне надходження яких із їжею або водою в організм абсолютно необхідне для його нормальної життєдіяльності [7,8,10].

Головна особливість мінерального обміну у дітей полягає у тому, що процеси надходження до організму мінеральних речовин та їх виведення не врівноважені між собою [7,11]. Фізіологічне значення макро- та мікроелементів визначається їх участю у структурах та функціях більшості ферментативних систем та процесів, які проходять в організмі; у пластичних процесах та побудові тканин (фосфор та кальцій – основні структурні компоненти кісток); у підтримуванні кислотно-основного стану; у підтримуванні сольового складу крові та водно-сольового обміну.

МЕТА РОБОТИ

З урахуванням вищезазначеного метою даної роботи є ознайомлення широкого кола практичних лікарів з сучасними літературними даними щодо значення заліза, міді, цинку, кобальту, хрому та нікелю для забезпечення росту і розвитку дітей раннього віку.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ПУБЛІКАЦІЙ

Залізо

Залізо є найважливішим мікроелементом, який необхідний для нормальної життєдіяльності організму. Воно відіграє велику роль в

¹ Аспірант, Сумський державний університет.

окисно-відновлювальних процесах, входить до складу гемоглобіну еритроцитів, міоглобіну та багатьох ферментів, бере участь у процесах кровотворення, забезпечує транспорт кисню до всіх органів та тканин організму людини, адекватний його вміст в організмі сприяє повноцінному функціонуванню складових неспецифічного захисту, клітинного та місцевого імунітету, повноцінному фагоцитозу, достатній активності природних кілерів, синтезу лізоциму, інтерферону [2,10,12].

В організмі людини із 3,5-5 г заліза 65,5 % входить до складу гемоглобіну, 31 % - депо, 3,5 % – міоглобіну, гемовмісних ферментів та плазми крові.

Середній вміст заліза в плазмі крові складає 0,8-1,4 мкг/л, у сечі – 10 - 25 мкг/л [10]. У дітей потреба в залізі значно більша, і його баланс повинен бути позитивним для покриття потреб організму, що росте [2]. Дефіцит заліза (ДЗ) в організмі людини є дуже поширеним мікроелементозом. Маніфестним проявом ДЗ є залізодефіцитна анемія (ЗДА). Від ЗДА потерпає кожен п'ятий мешканець планети, а частота її виявлення у дітей різних вікових груп коливається від 3 % до 73 % [13-25].

Останнім часом спостерігається збільшення захворюваності на ЗДА дітей, особливо раннього віку [20,26,27]. Максимальний рівень захворюваності на ЗДА виявляється у другій половині першого року життя [28,29] з поступовим зменшенням до 40,9 % на другому році, до 20 % - на третьому, до 8 % - у дітей 3-6 років, до 6 % - у 7-11 років та до 5 % - у 12-14 років [14,18,30].

Актуальність проблеми ДЗ визначається великою поширеністю, порушенням діяльності практично всіх органів та систем організму, що призводить до дезадаптації та підвищення захворюваності [31,32].

Патогенетичним фактором дефіциту заліза є негативний його баланс, зумовлений невідповідністю між резорбцією та вживанням або підвищеними втратами [33-37]. Дефіцит заліза може виникати при недостатньому його надходженні з їжею (неповноцінне харчування, дієта із недостатньою кількістю м'ясних продуктів та ін.), при деяких патологічних станах (ахлоргідрія; хронічний пронос, при якому порушується всмоктування заліза із кишечника; гастректомія, крововтрата; паразитарні інфекції). Потреба організму в залізі збільшується у період росту, при вагітності [2].

Недостатнє всмоктування заліза з їжі також сприяє розвитку ЗДА. У перші три місяці життя абсорбція заліза коливається в діапазоні 15-96 %, у подальшому знижується до 7-17 % [14].

Підвищена потреба у залізі є також однією з причин розвитку ЗДА. Особливо це стосується дітей з прискореними темпами росту (недоношені, діти з великою вагою при народженні, діти у віці більше шести місяців і другого року життя, пубертатний вік) [38-40]. Діти із ЗДА у 1,7-2,5 рази частіше хворіють на ГРВІ, у 2 рази частіше - кишковими інфекціями [31]. У той самий час анемія спостерігається у 38 % дітей з гострою респіраторною інфекцією [41].

При ДЗ виділяють три стадії – прелатентний дефіцит заліза, латентний дефіцит заліза та ЗДА [14,18,38]. Для ЗДА властива гіпохромна анемія, міоглобіндефіцитна кардіопатія та атонія скелетних м'язів, запальні, дистрофічні та атрофічні процеси в органах і тканинах, а також імунодефіцитні стани [14,38,42,43]. Внаслідок анемії виникають морфофункціональні зміни шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, виявляються зміни фізичного та розумового розвитку дитини, показників імунітету [44-46]. Відставання у фізичному розвитку виявляються у 32 % дітей із ЗДА [14,18,30]. Важливим аспектом ДЗ є дистрофічні та атрофічні зміни епітелію шкіри та слизових оболонок, які виконують бар'єрну, секреторну, абсорбційну та інші функції в організмі

людини. При нестачі заліза встановлено зниження кислотоутворювальної функції шлунка, активності амілази, трипсину, ліпази, виявляються дистрофічні зміни у слизовій оболонці шлунка, розвиток хронічного гастриту [14,20,47,48].

Лише 35-55 % анемії у дітей спричинені переважним дефіцитом заліза, решта мають характер полідефіцитних і виникають на тлі неповноцінного харчування, дефіциту білка, вітамінів, мікроелементів [49,50]. Це обумовлено тим, що потреба дітей раннього віку у цілому ряді мікронутрієнтів майже така ж сама, як і у старших дітей та дорослих, а об'єм їжі, який може засвоїти малюк, набагато менший. Звідси і походить дефіцит заліза, цинку, вітамінів С, Е, поліненасичених жирних кислот [51]. Мікронутрієнтна недостатність призводить до функціонального дефіциту заліза. Внаслідок останнього залізо не може бути використане з депо, оскільки навіть при достатній кількості заліза відсутні умови для введення його до структури геміну [33,52,53].

Метаболізм заліза тісно пов'язаний з обміном інших мікроелементів в організмі. Дефіцит заліза може виникати при порушеннях метаболізму інших мікроелементів – міді, цинку, марганцю [33,54-56].

Мідь

У сучасній літературі досить широко висвітлене значення міді як есенційного елемента. Мідь необхідна як для синтезу гемоглобіну, так і для антиоксидантного захисту [10,57,58]. Вона відіграє активну роль у метаболізмі заліза [18,33,59,60]. Участь міді у гемоглобінопоезі визначається активністю мідьвмісного ферменту – церулоплазмину (ЦП). До 93 % міді в сироватці крові входить до його складу. Він є одним з основних антиоксидантів крові, каталізатором окислення аскорбінової кислоти, адреналіну, серотоніну, забезпечує динамічну рівновагу концентрації біогенних амінів у крові [2,59,61-63].

Існування взаємодії між залізом та міддю стає очевидним як у разі надмірного надходження одного з елементів, так і у разі дефіциту. Дефіцит заліза супроводжується перевантаженням печінки міддю [33,59]. Відомо, що дефіцит міді (ДМ) спричиняє дефіцит заліза, а додавання препаратів міді прискорює лікування анемії. Абсорбція заліза в кишечнику відбувається краще при додаванні незначної кількості міді (співвідношення 1:50) [14,64,65].

Ознакою ДМ є зниження її рівня в плазмі крові менше ніж 800 мкг/л [50]. Нестачу міді в організмі (гіпокупремію) слід розглядати як синонім гіпоцерулоплазмінемії. Гіпокупремія описана при порушенні синтезу ЦП у новонароджених [33,63,66]. Недоношені діти становлять групу ризику з розвитку ДМ, оскільки у них її запаси в депо значно нижчі, ніж у доношених дітей. Низький вміст ЦП в поєднанні з високим вмістом міді в печінці новонародженого є діагностичною ознакою хвороби Вільсона. ДМ під час вагітності призводить до загибелі плодів, високого відсотку випадків утробних аномалій внутрішніх органів (вади серця, аномалії кровоносних судин), порушення росту та гемопоезу плода [67]. Дефіцит міді у новонароджених і грудних дітей проявляється м'язовою гіпотонією, порушенням кровообігу, змінами кісткової тканини, гепатоспленомегалією. Він негативно впливає на кровотворення, всмоктування заліза, процеси мієлінізації у нервовій системі, посилює схильність до бронхіальної астми, алергодерматозів, кардіопатій, вітіліго та багатьох інших захворювань [10,42,58].

Підвищений вміст міді в організмі виявляється при гострих та хронічних запальних захворюваннях, бронхіальній астмі, захворюваннях нирок, печінки, у тому числі у дітей, інфаркті міокарда та деяких злоякісних новоутвореннях. Хронічна інтоксикація міддю та її солями може призводити до функціональних порушень нервової системи,

печінки, нирок, укривання виразками та перфорації носової перетинки, алергодерматозів. Надлишок міді призводить до дефіциту цинку та молібдену [42].

Цинк

За поширенням в організмі людини цей елемент займає друге місце після заліза [14,68]. Біологічна роль цинку зумовлена його участю в утворенні полісом, гальмуванні вільнорадикального окислення, в регуляції росту клітин, особливо у фазах репродукції та диференціювання, антиоксидантними властивостями, впливом на апоптоз. Він входить до складу інсуліну, прискорює регенерацію слизової оболонки кишечника, має антиульцеровий ефект, збільшує рівень секреторних антитіл та напруженість клітинного імунітету [69,70,71]. Цинк потрібен для синтезу білка та нуклеїнових кислот, стабілізації структури ДНК і РНК, рибосом, на ключових етапах експресії гена [63,72], входить до складу більше ніж 300 ферментів, у тому числі – алкогольдегідрогенази, ДНК- та РНК-полімерази, фосфатази, вугільної ангідрази, дегідрогеназ, карбоксипептидази, ферментів синтезу триптофану та ін. [10,42,69,71,73]. Від забезпеченості організму цинком залежить рівень імунітету та при його дефіциті має місце атрофія тимко-лімфатичної системи. У новонароджених, які отримували цинк, спостерігався більш інтенсивний розвиток [74].

Цинк – ростовий фактор, який має значення в гемопоезі, тому при його дефіциті може виникати анемія [14,72,75]. Цинкозалежними є низка гормонів, зокрема адренкортикотропний, соматотропний, гонадотропні гормони [3,76]. Є дані, що низький рівень цинку в крові є одним із факторів ризику виникнення алергії. Нечисленні експериментальні праці свідчать про участь цинку в енергетичному обміні [3,70].

Цинк є конкурентом міді у процесах абсорбції у кишечнику, тому при високій його концентрації може розвинути дефіцит міді в організмі [77,78]. При дефіциті заліза всмоктування цинку збільшується за рахунок зв'язування його внутрішньоклітинним феритином [79,80]. Надходження цинку у кількості, яка перевищує фізіологічну потребу, призводить не до накопичення, а до виведення цинку [3,70].

Дефіцит цинку (ДЦ) поширений у усьому світі [71,81]. Недостатність його частіше проявляється у дітей (від 5 до 30 %), ніж у дорослих. Вміст цинку в сироватці крові у здорових дітей першого року життя мало змінюється з віком і становить 6,5-7,5 мкг/мл. Середня добова цинкурія у здорових дітей становить 17,3-9,3 мкг/кг (0,35-0,19 мг/добу). Про дефіцит цинку свідчить його вміст в сироватці крові менше 13 мкмоль/л [14,72].

Недостатність цинку у вагітних супроводжується підвищенням частоти передчасних пологів, слабкістю родової діяльності, атонічними кровотечами, виникненням вад у новонароджених, внутрішньоутробною затримкою росту [69,82,83]. Діти дошкільного віку особливо схильні до розвитку ДЦ в організмі у зв'язку з тим, що їх харчування може не задовольняти потребу в цьому мікроелементі під час швидкого росту [69]. Найбільш постійним симптомом цинк дефіцитного стану у дітей є затримка фізичного розвитку, також спостерігаються зниження апетиту, анемія, алергічні захворювання, гіперактивність, дерматит, дефіцит маси, зниження гостроти зору, випадання волосся [84,85].

Недостатність цинку у дітей може бути додатковою причиною дисфункції кишечника при синдромі мальабсорбції. Призначення цинку призводить до зменшення проявів діареї у дітей, зниження смертності від гострої діареї [69,86]. На фоні дефіциту цинку можуть відбуватися

затримка статевого розвитку у хлопчиків та втрата сперматозоїдами здатності до запліднення яйцеклітини у чоловіків [42].

Зниження вмісту цинку в організмі може бути внаслідок надходження надлишку міді, кадмію, свинцю, які є його функціональними антагоністами. Цинк застосовують як антидот при отруєнні свинцем, інтоксикації кадмієм. Доведено, що при його дефіциті у дітей більш активно засвоюється свинець [3,70].

Хром

Бере участь у регуляції вуглеводного обміну (толерантність до глюкози), обміну нуклеїнових кислот, їх реплікації та транскрипції, знижує рівень кортикостероїдів в організмі, підвищує функціональну активність імунної системи, впливає на обмін холестерину, регулює діяльність серцевого м'яза, судин.

Вміст хрому в крові – 1,44-3,08 нмоль/л. У добовій сечі хрому міститься менше 1 мкг. При дефіциті хрому спостерігаються периферичні нейропатії, зниження маси тіла, втрата толерантності до глюкози, підвищення рівня ліпідів та інсуліну в крові, глюкозурія, затримка росту, зниження запліднення, слабкість.

При надлишковому надходженні в організм, особливо шестивалентного хрому, можуть виникати канцерогенний та алергізувальний ефекти, а також ураження шкіри – дерматити та екземи, астматичні бронхіти або бронхіальна астма. Окрім специфічних ефектів, контакт із сполуками хрому сприяє більш частому розвитку гастритів, гепатитів, астеноневротичних розладів, порушень регуляції судинного тонуусу та серцевої діяльності [42,87-89].

Кобальт

Кобальт – складова частина молекули вітаміну В₁₂ (кобаламін). Нестача його найбільш відчутна у місцях швидкого поділу клітин (у кістковому мозку та нервовій тканині). Кобальт бере участь у процесах кровотворення (активує синтез еритропоєтину), сприяє синтезу м'язових білків, тиреоїдних гормонів, впливає на асиміляцію азоту та обмін вуглеводів [3,12,63,88]. Окрім того, сполуки кобальту покращують засвоєння заліза, ретинолу, токоферолу ацетату, аскорбінової кислоти та посилюють синтез ціанокобаламіну [59].

Добова потреба в кобальті - 14-78 мкг, вміст у крові – 0,07-0,6 мкмоль/л. Найбільш характерними проявами дефіциту кобальту та його органічно зв'язаної форми – вітаміну В₁₂ є анемії (анемія Аддісон-Бірмера). При недостатньому надходженні кобаламіну були відмічені дегенеративні зміни у спинному мозку, спостерігалася гіперпігментація шкіри. Часто анемії та прояви недостатності кобальту та кобаламіну викликані не їх дефіцитом, а зниженням їх засвоєння, яке, як правило, залежить від наявності мукопротеїну, який синтезується у слизовій оболонці шлунка. При надлишку кобальту проявляються подразлива та алергійна дії. Хронічні інтоксикації характеризуються хронічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів, органів кровотворення, нервової системи, шлунково-кишкового тракту. Можуть також розвиватися алергічні симптоми: бронхіальна астма та алергодерматози, а також так звана «кобальтова кардіоміопатія». Токсичну дію кобальт може чинити на вагітних та розвиток плода. Дефіцит заліза може призводити до посиленої абсорбції кобальту у травному тракті [11].

Нікель

За біологічною дією нікель подібний до заліза та кобальту. Добова потреба організму людини – 60 мкмоль. Встановлено, що вже у період ембріогенезу він концентрується в органах та тканинах, де відбувається

біосинтез гормонів, вітамінів та інших біологічно активних сполук. Нікель бере участь у гемопоезі, сприяє всмоктуванню та перетворенню заліза, пролонгує дію інсуліну, впливає на гормональну регуляцію організму. Нікельдефіцитні стани у людини не описані. Есенційність нікелю була продемонстрована в експериментах на тваринах, у яких зниження його вмісту в раціоні призводило до вкорочення задніх кінцівок, гіпопигментації, зниження рівня холестерину в плазмі крові, зменшення загальної рухової активності, затримки росту молодих тварин та підвищення їх смертності.

Літературних даних про його токсичну дію мало і вони стосуються в основному професійної патології. При цьому спостерігаються носові кровотечі, подразнення слизової оболонки дихальних шляхів. Надлишкове надходження до організму нікелю може викликати депігментацію шкіри (вітиліго) [10].

ВИСНОВКИ

Таким чином, мікроелементи відіграють важливу роль у забезпеченні обміну речовин для повноцінного розвитку та росту дітей. Не викликає сумнівів, що дефіцит заліза, міді та цинку негативно впливає на процеси метаболізму в дитячому віці. Але у той самий час недостатньо літературних даних щодо дефіциту хрому, кобальту та нікелю у дітей, що потребує проведення подальших досліджень та продовження вивчення ролі цих елементів у забезпеченні життєдіяльності організму, особливо у дитячому віці. Зокрема, особливості мікроелементного балансу практично не досліджені у дітей з гострими захворюваннями шлунково-кишкового тракту інфекційної етіології та у реконвалесцентів, що і буде метою наших подальших досліджень.

SUMMARY

The data stated in the articles show the great importance of microelements for complete metabolism, normal vital activity and development of the baby's organism. The deficiency of microelements as well as their excessiveness lead to the disorders of growth and development of young children. The physiological importance of microelements, their participation in the structures and functionary of fermentative systems of the child's organism are under review in the article. That's why the disorders of microelement metabolism need to be corrected.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н. Коррекция микронутриентного дефицита – важнейший аспект концепции здорового питания населения России // Вопросы питания. – 1999. – № 1.
2. Горбачев В.В., Горбачева В.Н. Витамины, микро- и макроэлементы: Справочник. – Минск: Книжный дом; Интерпрес-сервис, 2002. – С. 245-442.
3. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
4. Бабенко Г.А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение // Микроэлементы в медицине. – 2003. - № 2 (1). – С. 2-5.
5. Кудрин А.В. Микроэлементозы человека // Междунар. мед. журн. – 1998. - № 11-12. – С. 1000-1006.
6. Риш М.А. Биохимические основы некоторых микроэлементозов (недостаточность меди, марганца, цинка). Микроэлементозы человека // Материалы Всесоюзного симпозиума. – М., 1989. – С. 235-240.
7. Витамины и микроэлементы в практике врача-педиатра / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, А.Л. Заплатников, Е.Г. Обычная // РМЖ. – 2004. - Т.12. - № 1
8. Скальный А.В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция // Микроэлементы в медицине. – 2000. - Т.1. - Ч. 1. – С. 2-8.
9. Скальный А.В., Яцык Г.В., Одинаева Н.Д. Микроэлементозы у детей: распространенность и пути коррекции: Практическое пособие для врачей. - М., 2002. – 86 с.
10. Скальный А.В., Рудаков И. А. Биоэлементы в медицине. – М.: Издательский дом «ОНИКС – 21-й век»; Мир, 2004. – 272 с.

11. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. Профилактика дефицита витаминов и микроэлементов у детей: Справочное пособие для врачей. – Москва, 2000.
12. Скальный А. Микроэлементы для вашего здоровья. – М.: Издательский дом «ОНИКС – 21-й век», 2004. – 319 с.
13. The World Health Report // WHO, Geneva. – 1998.
14. Лобода А.М. Корекція еритропоезу залізовітамінним комплексом у дітей із залізодефіцитною анемією: Дис...канд. мед. наук, 2004. – 152 с.
15. De Maeyer E.M., Dallman P., Gurney J.M., et al. Preventing and controlling iron deficiency anemia through primary health care // WHO, Geneva. – 1989.
16. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Левина А.А. Проблемы терапии железодефицитной анемии у детей // Педиатрия. – 2002. - № 6. – С. 4-10.
17. Natan and Oski's Hematology of infancy and childhood, 5th ed. / D.J. Natan, S.H. Orkin, F.A. Oski, D. Ginsburg – Philadelphia: W.B. Saunders, 1998. – P. 372-384.
18. Анемии у детей / Под ред. В.И. Калиничевой. – Л.: Медицина, 1983. – 360 с.
19. Берман Р.Е., Воган В.К. Педиатрия: руководство / Пер. с англ. – М.: Медицина, 1994. – С. 84-91.
20. Казакова Л.М. Профилактика дефицита железа в группе риска // Педиатрия. – 2001. - № 4. – С. 98-100.
21. Giebel H.N., Suleymanova D., Evans G.W. Anemia in young children of the Muynak District of Karakalpakistan, Uzbekistan: Prevalence, type, and correlates // Am. J. Public Health. – 1998. – Vol. 88. – P. 805-807.
22. Soylu Hanifi, Цзген Бнсал, Babalyoglu Mustafa et al. Iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children at different socioeconomic groups in Istanbul // Turkish Journal of Hematology. – 2001. – Vol. 18, № 1. – P. 19-25.
23. Анемии у детей: диагностика и лечение: Практическое пособие для врачей / Под ред. А.Г. Румянцева, Ю.Н. Токарева. – М.: МАКС Пресс, 2000. – С. 9-17.
24. Эффективность применения комплекса гидроксида железа (III) с полимальтозой (Феррум-Лек) при железодефицитных состояниях у детей раннего возраста / Н.Е. Малова, Н.А. Коровина, И.Н. Захарова и др. // Педиатрия. – 2002. - № 6. – С. 67-72.
25. Eden A.N., Mir M.A. Iron deficiency in 1- to 3-year-old children. A pediatric failure? // Arch. Pediat. Adolesc. Med. – 1997. – Vol. 151. - P. 986-988.
26. Сміян І.С., Щербатюк Н.Ю. Критерії діагностики ендогенної інтоксикації при залізодефіцитній анемії у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1998. – № 2. – С. 19-20.
27. Oski F.A. Iron deficiency in infancy and childhood // N. Engl. J. Med. – 1993. - Vol. 329, № 3. – P. 190-193.
28. Распространенность железодефицитных состояний у детей первых двух лет жизни / Н.С. Ладодо, О.К. Нетребенко, М.П. Старовойтов, К. Вэлч // Педиатрия. – 1996. – 1996. - № 4. – С. 14-19.
29. Павлова М.П. Руководство по гематологическим болезням у детей. – Минск: Вышэйшая школа, 1988. – 271 с.
30. Бисярина В.П., Казакова Л.М. Железодефицитные анемии у детей раннего возраста. – М.: Медицина, 1979. – 176 с.
31. Казакова Л.М. Дефицит железа у детей // Педиатрия. – 1985. - № 4. – С. 50-53.
32. Couper R.T., Simmer K.N. Iron deficiency in children: food for thought // MJA. – 2001. – Vol. 174. – P. 162-163.
33. Пилипець І.В. Вплив анемії вагітних на еритропоез новонароджених дітей: Дис... канд.мед.наук, 2001. – 156 с.
34. Смирнова Л.А., Барнар Л.Д. Анемия: Клинико-лабораторная характеристика. – Минск: Наука, 1991. – 24 с.
35. Uno H., Tsudo K. Iron deficiency anemia // Nippon-Rincho. – 1991. – Vol. 46, № 3. – p. 621-626.
36. Hoffbrand A.V., Pettit J.E., Hoesler D. Roche Grundkurs Hamatologic. Blackwell Wissenschafts – Verlag Berlin – Wien. – 1997. – 476 p.
37. Rodak V.F. Diagnostic hematology. – Philadelphia est.: Saunders. – 1995. – 720 p.
38. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Железодефицитные анемии у детей: руководство для врачей. – М.: TERPOL, 2001. – 64 с.
39. Пясецкая Н.М. Анемии новорожденных (учебно-методическое пособие для врачей). – К.: Поліфаст, 1999. – 36с.
40. Соболева М.К. Железодефицитная анемия детей раннего возраста и ее лечение актиферрином // Український медичний часопис. – 1998. - № 2/4. – С. 129-133.
41. Ковтуненко Р.В., Клімова О.В., Бордій Т.А. та ін. Роль анемії у виникненні респіраторної патології у дітей раннього віку (Матеріали 10-го з'їзду педіатрів України) // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. - № 4. – С. 142.
42. Микроэлементозы у детей: распространенность и пути коррекции: Пособие для врачей / А.Я. Поляков, К.П. Петруничева, В.Н. Михеев, А.В. Скальный и др. - Новосибирск, 1998. – С. 2-19.
43. Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Колесник І.В. Залізодефіцитна анемія. – К.: Науковий світ, 2001. – 132 с.

44. Николаев А.И., Тураев А.Т., Рихсиева С.И. Нарушение клеточного и гуморального иммунитета и его коррекция при железодефицитной анемии у детей раннего возраста // Медицинский журнал Узбекистана. – 1990. - № 1. – С. 18-19.
45. Бугланов А.А., Саяпина Е.В., Тураев А.Т. Биохимическая и клиническая роль железа // Гематология и трансфузиология. – 1994. – Т. 39, № 6. – С. 44-45.
46. Grantham-McGregor S., Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children // J. Nutr. – 2001. – Vol. 131. – P. 649-668.
47. Видиборець С.В. Метаболізм заліза та методи діагностики його порушень. Сучасні принципи лікування залізодефіцитної анемії // Лікарська справа. – 2001. - № 2. – С. 10-17.
48. Шиффман Ф.Д. Патологическая физиология крови / Пер. с англ. – СПб.: БИНОМ – Невский диалект, 2000. – 448 с.
49. Особливості перебігу анемії у дітей, які зазнають впливу комплексу несприятливих чинників аварії на ЧАЕС / В.Г. Бебешко, К.М. Бруслова, Н.М. Цветкова та ін. // Український медичний часопис. – 2000. - № 2 (16). – С. 101-104.
50. Горобець Н.І. Вітамінний та мікроелементний статус дітей перших чотирьох років життя з латентним дефіцитом заліза та залізодефіцитними анеміями // Перинатологія та педіатрія. – 2000. - № 1. – С. 28-32.
51. Ладодо К.С., Нетребенко О.К. Питание детей раннего возраста // Педиатрия. – 2001. - № 4. – С. 108-110.
52. Горобець Н.І. Ферокінетика, гемопоєз, вітамінний та мікроелементний статус у дітей раннього віку з залізодефіцитними станами та корекція їх порушень: Автореф. дис...канд. мед. наук: 14.01.10 / Націон. мед. університет ім. О.О. Богомольця. – К., 2000. – 20 с.
53. Маркевич В.Е., Пилипець І.В. Вплив анемії вагітних на еритропоєз у новонароджених дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. - № 3. – С. 30-34.
54. Baker S., Combleet P.S. Erythrocyte disorders. In: Howanits S.H., Howanits P.S., eds Laboratory medicine – test selection and interpretation. New York: Churchi Livihgston. – 1991. – P. 447-498.
55. Hayton V.A., Broome H.E., Libenbaum R.C. Cooper Deficiency. – Induced Anemia and neutropenia secondary to intestinal Malabsorption // Am. S.Hematol. – 1995. – № 1. – P. 45-47.
56. Hematology Basic Principles and Practice. – Ed. R. Hoffman – 2-nd. Ed. – Churchi // Livingstone Inc.: New York, Edinburg, London, Melbourne, Tokyo. – 1995. – 2369 p.
57. Выдыборец С.В. Метод диагностики медьдефицитных состояний у доноров крови // Лабораторная диагностика. – 1999. - № 1. – С. 16-18.
58. Нетребенко О.К. Роль меди и селена в питании недоношенных детей // Педиатрия. - № 2. – 2005. – С. 59-63.
59. Фавье А. Железодефицитная анемия: важность синергического эффекта во взаимодействии микроэлементов // Перинатологія та педіатрія. – 2000. - № 1. – С. 54-55.
60. Поляков А.Я. Роль социально-гигиенических факторов в нарушении макро- и микроэлементного статуса у детей школьного возраста в промышленном городе (Информационно-аналитический обзор). – Новосибирск: Новосибирский НИИ гигиены, 2001. – 41 с.
61. Дубинина Е.Е. Антиоксидантная система плазмы крови // Український біохімічний журнал. – 1992. – Т. 64, № 2. – С. 3-15.
62. Барабой В.А., Олійник С.А., Хмелєвський Ю.В. Стан антиоксидантної системи за дії іонізуючої радіації у низьких дозах та низької інтенсивності // Український біохімічний журнал. – 1994. – Т. 66, № 4. – С. 3-18.
63. Лоза С.М. Забезпеченість еритропоєтином та стан депо заліза і міді у недоношених новонароджених з ранньою анемією: Дис...канд. мед. наук. - Суми, 2001. – 130 с.
64. Казакова Л.М., Макрушин И.М. Иммуитет при дефиците железа // Педиатрия. – 1992. - № 10-12. – С. 71-74.
65. Касирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология.–М.: Медицина, 1970.–800 с.
66. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикроэлементозы. – К.: Здоровье, 1989. – 152 с.
67. Динерман А. А. Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития. – М.: Медицина, 1980. – 192 с.
68. Цинкодефіцитні стани: сучасні погляди на проблему (Інформація АТ Кутнівського фармацевтичного заводу «Польфа» (Польща) // Український медичний часопис. – 1999. - № 5 (13). – С. 139-144.
69. Шейбак М.П., Шейбак Л.Н. Недостаточность цинка у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. - № 1. - С. 48-51.
70. Лаврова А.Е. Биологическая роль цинка в норме и при заболеваниях //Российский педиатрический журнал. - 2000. - № 3. - С. 42-46.
71. Щеплягина Л.А., Легонькова Т.И., Лаврова А.Е. Антропометрические показатели у детей в зависимости от обеспеченности цинком // Российский педиатрический журнал. – 2005. - № 6. – С. 40-44.
72. Венцовський Б.М., Купновицький О.П., Жегулович В.С. Значення деяких мікроелементів у розвитку анемії вагітних // Лікарська справа. – 1994. - № 3-4. – С. 42-46.

73. Antonucci A., Baldassare A., Giacomo F. et al. Detection of apoptosis in peripheral blood cells subjects affected by Down syndrome before and after zinc therapy. *Ultrastruct Pathol.* – 1997. - Vol. 21, № 5. – P. 449-452.
74. Folwaczny C. Zinc and diarrhea in infants. // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 1997. - Vol. 11, № 2. – P. 116-122.
75. Sanstead H.Y. Zinc deficiency: A public health problem // *Amer. J. Dis. Child.* – 1991. – Vol. 145. – P. 835-859.
76. Мальцев С.В., Файзуллина Р.А.. Нарушение баланса цинка при хроническом гастродуодените у детей // *Педиатрия.* – 2002. - № 3. - С. 49-51.
77. Пикуза О.И., Такирова А.М. Современные взгляды на биологическую роль цинка в сохранении ресурсов здоровья человека // *Российский педиатрический журнал.* – 2002. - № 4. – С. 39-40.
78. Ece A., Uynik B., Iscan A. et al. Increased serum copper and decreased serum zinc levels in children with iron deficiency anemia // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1997. - № 1-3. – P. 31-39.
79. Гайдюкова С.М., Видиборець С.В., Колесник І.В. Залізодефіцитна анемія. – К.: Науковий світ, 2001.- 132 с.
80. Lockitch G., Halstead A., Wadsworth L. et al. Age- and sex – specific pediatric reference intervals and correlation's for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E, and related proteins // *Clin. Chem.* – 1988. – Vol. 34, № 8. – P. 1625-1628.
81. Цинк в педиатрической практике: Учебное пособие / Под ред. Л.А. Щеплягиной. – М., 2001.
82. Карлинский М.В., Вендланд И.О. Профилактика дефицита цинка // *Вопросы охраны материнства и детства.* – 1987. - № 10. – С. 57-61.
83. Black M.M. Zinc deficiency and child development. *Am J Clin Nutr.* – 1998. - Vol. 68, № 2. – P. 464-469.
84. Ploysangam A., Falciglia G.A., Brehm B. Effect of marginal zinc deficiency on human growth and development. *J. Trop. Pediatr.* – 1997. - Vol. 43, № 4. – P. 192-198.
85. Ruel M.T., Rivera J., Santizo M. et al. Impact of zinc supplementation on morbidity from diarrhea and respiratory infections among rural Guatemalan children. *Pediatrics.* – 1997. - Vol. 99, № 6. – P. 808-813.
86. Sazawal S., Black R., Bhan M. Efficacy of zinc supplementation in reducing the incidence and prevalence of acute diarrhea // *Am J. Clin. Nutr.* – 1997. - Vol. 66, № 2. – P. 413-418.
87. О. К. Нетребенко, Л. А. Щеплягина. Иммунонутриенты в питании детей // *Педиатрия.* - 2006. - № 2. - С.61-66.
88. Микроэлементы и перинатальное развитие / М.Ф. Дещекина, В.Ф. Демин, М.В. Колтунов, С.О. Ключников // *Педиатрия.* - 1985. - № 4. - С. 73-75.
89. Снітинський В.Д., Салагуб Л.І., Антонюк Г.Л. Біологічна роль хрому в організмі людини і тварин // *Укр. біохім. журн.* – 1999. – Т. 71, № 2. – С. 5-9.

Надійшла до редакції 31 січня 2007 р.