

## ОСОБЛИВОСТІ МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ТА ЕНЕРГЕТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТИПУ

*В.Е. Маркевич, д-р мед. наук, професор;*

*Н.В. Глущенко, аспірант*

*Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми*

*У статті представлені дані сучасних літературних джерел щодо особливостей мікроелементного та енергетичного забезпечення дітей, хворих на цукровий діабет І типу. Встановлено, що цукровий діабет супроводжується мікроелементним дисбалансом, який може бути одним із факторів несприятливого перебігу захворювання, що сприяє прогресуванню хвороби та хронічних ускладнень. Визначення рівня ферментурії може бути використане як один із методів ранньої діагностики діабетичної нефропатії.*

**Ключові слова:** цукровий діабет, діти, мікроелементи, ферменти.

*В статье представлены данные современных литературных источников относительно особенностей микроэлементного и энергетического обеспечения детей больных сахарным диабетом I типа. Установлено, что сахарный диабет сопровождается микроэлементным дисбалансом, что может быть одним из факторов неблагоприятного течения заболевания, а это способствует прогрессированию болезни и хронических осложнений. Определение уровня ферментурии может быть использовано как один из методов ранней диагностики диабетической нефропатии.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, дети, микроэлементы, ферменты.

### ВСТУП

Цукровий діабет І типу (ЦД-І) є одним із найбільш поширених ендокринних захворювань у дитячому віці, що обумовлено його розповсюдженістю, тенденцією до зростання захворюваності та стовідсотковою інвалідизацією хворих дітей [1, 2]. За останні роки спостерігається зростання цієї патології і в Україні. З 1999 р. в Україні виконується комплексна програма “Цукровий діабет”, основною метою якої є зниження частоти ускладнень захворювання, що призводять до інвалідності та смерті пацієнтів із цукровим діабетом, а також забезпечення повноцінного життя хворих. У 2008 році в Україні кількість зареєстрованих хворих на цукровий діабет досягла 1 094 124 осіб, що становить 2354,7 на 100 тис. населення [1]. Із вперше виявленим ЦД-І щорічно реєструється більше 1000 хворих віком від 0 до 14 років [3]. За іншими даними, поширеність ЦД І типу серед дитячого населення становить 50 випадків на 100 тисяч населення і має тенденцію до стабільного зростання [4]. Найчастіше маніфестує цукровий діабет у препубертатному та ранньому пубертатному періодах [5]. Діти та підлітки, хворі на ЦД І типу, - це особлива категорія, яка потребує посиленої уваги з боку лікарів. Результати багаторічних досліджень показали, що перебіг ЦД в пубертатному періоді має лабільний характер, багато дітей перебувають у стані суб- та декомпенсації [6], що призводить до раннього розвитку хронічних діабетичних ускладнень, інвалідизації, зниження тривалості та погіршення якості життя [7, 8].

На сьогодні при розвитку ЦД І типу в дитячому віці тривалість життя хворих залишається нижче середньопопуляційної. Основними причинами смерті є серцево-судинні ускладнення (міокардіодистрофія, кардіальна автономна нейропатія) [9] та ускладнення з боку нирок (діабетична нефропатія) [10]. Вони зумовлені гіперглікемією, підвищеною утилізацією вільних жирних кислот, гіпоксією тканин, гемореологічними

та аутоімунними порушеннями [6]. Значну роль в патогенезі хронічних ускладнень відіграють активація перекисного окиснення ліпідів та ослаблення системи антиоксидантного захисту, що призводить до накопичення всередині міокардіоцитів та у клітинах епітелію нирок потенційно токсичних продуктів проміжного ланцюга окиснення вільних жирних кислот, які негативно впливають на клітини [11, 12]. Перелічені патогенетичні механізми викликають енергетичний дефіцит у клітинах, який сприяє розвитку функціональних та ультраструктурних змін і є метаболічною основою кардіопатії та нефропатії [13, 14].

Встановлено, що цукровий діабет відносять до мікроелементозів, але відсутні дані про вміст та співвідношення мікроелементів у дітей при даній патології залежно від рівня глікемічного контролю, тривалості хвороби. Не визначена роль нирок у регуляції мікроелементного забезпечення у цих хворих. Вивчення цих питань дозволить розробити рекомендації відносно покращання енергетичного та мікроелементного забезпечення при ЦД-I у дітей препубертатного та пубертатного віку.

#### МЕТА РОБОТИ

На основі сучасних літературних джерел висвітлити значення стану енергетичного забезпечення і ролі нирок у підтриманні мікроелементного гомеостазу у дітей, хворих на ЦД-I, та шляхи їх корекції.

#### РЕЗУЛЬТАТИ

Цукровий діабет є однією із найважливіших медико-соціальних проблем охорони здоров'я. Незважаючи на досягнення останніх років щодо удосконалення діагностики, оптимізації лікування та попередження тяжкого перебігу даної патології в дитячому віці, ці питання залишаються остаточно не вирішеними [15]. Дослідження в галузі дитячої діабетології є одним із пріоритетних напрямків сучасної ендокринології.

До 1922 р. смертність дітей від кетоацидотичної коми становила 90%, а тривалість життя хворих на цукровий діабет не перевищувала 2-3 роки. На сьогодні смертність від гострих ускладнень ЦД менше 1%. Але із збільшенням тривалості життя хворих на ЦД-I виникла нова проблема-пізніх діабетичних (судинних) ускладнень. Основними патогенетичними ланками у розвитку пізніх ускладнень ЦД є хронічна гіперглікемія і супутні їй метаболічні розлади: гіперліпідемія, зниження синтезу глікозаміногліканів, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Все вищеперелічене сприяє розвитку морфологічних змін в базальній мембрані судин і гемодинамічних порушень та, як наслідок, формуванню кардіопатії, нефропатії, ретинопатії [16].

Одним із ускладнень, що лімітує тривалість та якість життя дітей із ЦД-I, є діабетична нефропатія (ДН), яка досить швидко призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН). Частота розвитку ДН у хворих коливається від 40 до 50%, а від ХНН помирає кожен третій хворий на ЦД-I та кожен четвертий хворий на ЦД другого типу [16]. ДН виникає у 31% випадків при тривалості ЦД до 10 років і у 100% випадків – понад 20 років. Від моменту виникнення перших клінічних ознак ДН і ХНН середня тривалість життя пацієнтів із ЦД становить 4,8 років із коливанням від 2 до 7 років. Слід зазначити також, що зміни судин нирок при ЦД виникають раніше, ніж зміни судин очного дна [7, 17, 18]. На сучасному етапі залишаються недостатньо вивченими фактори, що сприяють прогресуванню ДН до стадії ХНН. Відомо, що при появі клінічних ознак (протеїнурія, азотемія, артеріальна гіпертензія), які з'являються через 10-25 років від початку ЦД, зміни, що відбуваються в нирках, вже незворотні. Тому пошук нових методів діагностики ДН ще на доклінічній стадії є актуальним. У цьому плані

важливе значення має ензимодіагностика, особливо аналіз ферментів сечі [19, 20].

Початок визначенню активності ферментів у сечі поклав Wohigemuth у 1908 році, досліджуючи  $\alpha$ -амілазу сечі з метою діагностики гострого панкреатиту. Перша звітка про підвищення активності ферментів у сечі при нефропатіях з'явилася у 1959 році, де відмічалось збільшення активності лактатдегідрогенази. На початку 60-х років ХХ ст. в основному займалися визначенням двох ферментів сечі: лейцин амінопептидази (ЛАП) та  $\beta$ -глюкоронідази. Як маркер ураження нирок розглядалась також трансамінідаза. На сьогодні в сечі досліджено приблизно 40 ферментів, але активність лише деяких має діагностичне значення [21].

Ферменти сечі розрізняються залежно від джерела походження. Частина з них потрапляє в сечу із сироватки шляхом гломерулярної фільтрації. У нормі в сечу потрапляють ферменти із молекулярною масою менше 70КД:  $\alpha$ -амілаза, лізоцим, рибонуклеаза, невелика кількість низькомолекулярних форм мікросомної амінопептидази; високомолекулярні ферменти: аспартатамінопептидаза (АсАТ), аланінамінопептидаза (АлАТ), кисла фосфатаза (КФ), лейцинамінопептидаза (ЛАП), лактатдегідрогеназа (ЛДГ), малатдегідрогеназа (МДГ), лужна фосфатаза (ЛФ).

За патологічних умов фільтрації в сечі збільшується активність як високо - так і низькомолекулярних ферментів. Крім того, ензими можуть потрапляти в сечу із тканин сечостатевої системи (нирки, сечоводи, сечовий міхур, статеві органи). Із органів виділення нирки є найбільш важливим джерелом ферментурії. При цьому ферменти можуть потрапляти в сечу із епітеліальних клітин звивистих каналців нирок, в основному із проксимальних відділів, які містять максимальну кількість ензимів, а також із клітин інших відділів нефрону: із клітин петлі Генле, дистального відділу каналців, із епітеліальних клітин збираючих трубочок, що підлягають в процесі життєдіяльності злущуванню.

Розподіл ферментів у різних відділах нефрону має свої закономірності. У клубочках виявлений невеликий вміст, а ферменти в органелах епітеліальних клітин ниркових каналців розподілені нерівномірно. Так, у плазматичній мембрані містяться гаммаглутамілтрансфераза (ГГТ), ЛФ, у цитоплазмі - ЛДГ, МДГ, в лізосомах - арилсульфатаза (АСА),  $\beta$ -глюкуронідази (Гл),  $\beta$ -галактозидаза (ГАЛ),  $\beta$ -N-ацетилглюкозамінідаза (НАГ), ААП, в мітохондріях - АсАТ, глутаматдегідрогеназа (ГлДГ), МДГ, сукцинатдегідрогеназа (СДГ) [22]. Ферментурія слабкою мірою корелює із протеїнурією. Отже, порушення процесу гломерулярної фільтрації не є головною причиною гіперферментурії. Можна говорити, що підвищення в сечі активності тих чи інших ферментів відображає пошкодження саме ниркових каналців. Залежно від глибини пошкодження в сечу виділяються ферменти, які мають різну субклітинну локалізацію. При незначному пошкодженні ниркової тканини збільшується активність ферментів, пов'язаних із плазматичною мембраною, при вираженому пошкодженні - підвищується активність цитоплазматичних та лізосомальних ферментів. Значне підвищення активності мітохондріальних ферментів відповідає некрозу клітин під час морфологічного дослідження ниркової тканини [21].

При патології нирок найбільш чутливими ферментами вважаються ті, що розміщені на поверхні клітинних мембран і в цитоплазмі (ЛДГ, АТФ-аза, ЛФ, альдолаза,  $\beta$ -глюкуронідази, ЛАП, ГГТ), їх активність в сироватці крові чи сечі підвищується у декілька разів, та змінюється спектр ізоферментів вже на ранніх стадіях ще зворотного ураження ниркової паренхіми, що особливо актуально для діабетичної нефропатії [23, 24].

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ, К.Ф.1.1.1.27) – цитозольний цинковмісний фермент гліколізу, каталізує зворотню реакцію окиснення L-лактату в піруват. У сироватці крові він наявний у вигляді 5 ізомерів. Ізоферменти ЛДГ-1 та ЛДГ-2 містяться у великій концентрації в міокарді, а також у еритроцитах та корковому шарі нирок; ізоферменти ЛДГ-4 та ЛДГ-5 - в скелетних м'язах та в печінці; ізофермент ЛДГ-3 характерний для легеневої тканини [24]. У нормі головним джерелом ізоферментів ЛДГ в сироватці є зруйновані клітини крові, а підвищення концентрації окремих ізоферментів характеризує пошкодження конкретних органів. У дітей сироваткова активність ферменту вища, ніж у дорослих, з віком активність ЛДГ повільно знижується. Підвищена активність ЛДГ у фізіологічних умовах спостерігається після інтенсивних фізичних навантажень, у новонароджених, вагітних. У сечі в нормі ЛДГ практично відсутня, тому його поява є відображенням патологічного стану сечовидільної системи. Відомо, що приблизно 50% ЛДГ надходить в сечу із проксимального відділу нефрону, 18% - із дистального, 21% - із мозкової речовини, 5% - із ниркового тілця. Отже, його можна використовувати як маркер пошкодження епітелію проксимальних каналців для діагностики ниркової патології у дітей [24, 25].

Гаммаглутамілтрансфераза або  $\gamma$ -глутамілтранспептидаза (ГГТП) – фермент, що каталізує переміщення  $\gamma$ -глутамілової групи від пептиду або сполук, що містять дану групу, до акцепторного пептиду або амінокислоти. Завдяки цьому, ГГТП сприяє транспортуванню амінокислот через мембрану клітини. Даний транспортний механізм характеризується високою продуктивністю, хоча і споживає більше енергії порівняно з іншими [26]. Тому високий вміст даного ензиму може призводити до швидкого вичерпання енергетичних резервів клітин. ГГТП виявляють в основному в мембранах клітин, що мають високу секреторну або поглинальну здатність. Активність ферменту в епітелії проксимальних ниркових каналців є найвищою в організмі людини, вона перевищує таку в клітинах печінки у 25 разів, а в сироватці крові – в декілька тисяч разів. Незважаючи на високу активність ГГТП в нирковій тканині, через велику молярну масу в сечі здорових осіб вона майже не визначається. Підвищення активності ферменту в сечі спостерігають у пацієнтів з гострими інфекційними захворюваннями сечостатевої системи і хворобами, при яких відбувається руйнування ниркової тканини [27]. Існують вікові особливості вмісту ферменту у дітей. Активність ГГТП в сироватці крові дітей перших місяців життя перевищує таку у дітей старшого віку [28]. Даний ензим є досить стійким, активність ГГТП в сироватці крові не змінюється при зберіганні зразка при кімнатній температурі або при 4°C протягом 7 діб і протягом 2 міс. при заморожуванні. Період напівжиття ГГТП у здорових людей становить 7–10 діб, при порушенні кліренсу ферменту він збільшується до 28 діб. Завдяки цьому, а також високій органоспецифічності щодо ниркової тканини, гаммаглутамілтрансфераза може бути використана для діагностики при захворюваннях нирок [29]. Окрім того, зміни сироваткового рівня ГГТП тісно корелюють з рівнем C-реактивного пептиду. Таким чином, цей ензим може бути маркером оксидативного стресу. Високий рівень ГГТП спричиняє зниження забезпеченості глутатіоном, що може індукувати продукцію вільних радикалів та провокувати оксидативний стрес. Останній є одним з ключових елементів багатьох реакцій, пов'язаних з хронічним запаленням [30, 31]. Ряд дослідників вважають [32], що рівень екскреції ферментів із сечею дозволяє зробити висновки про глибину та ступінь пошкодження епітелію каналців при ДН ще на доклінічній стадії.

Міокардіодистрофія, кардіальна автономна нейропатія – ускладнення з боку серцево-судинної системи, є головними чинниками смерті при

цукровому діабеті. Зміни, що відбуваються в кардіоміоцитах зумовлені енергетичним дефіцитом внаслідок метаболічних перетворень та активації перекисного окиснення ліпідів [9]. Ряд авторів вважають, що адекватним відображенням вираженості дисметаболічних процесів та стану енергетичного обміну клітин є активність окисно-відновних ферментів лімфоцитів, зокрема сукцинатдегідрогенази [33, 34, 35, 36, 37]. Сукцинатдегідрогеназа (СДГ) належить до так званої сукцинатоксидазної системи ферментів, об'єднаних в ланцюг в мітохондріях. СДГ є першим ензимом цієї системи, цитохромоксидаза - останнім. Фермент має SH-групи, від яких залежить його ферментативна активність. Агенти, які блокують SH-групи, наприклад ртуть, селен, діють як (неконкурентні) інгібітори, причому ці речовини проявляють свої інгібуючі властивості в дуже низьких концентраціях (0,01-0,1мМ). Фермент бере участь в циклі лимонної кислоти (цикл Кребса, цикл трикарбонових кислот). Висока активність СДГ виявлена у клітинах міокарда, клітинах проксимальних і дистальних каналців нирок, в гепатоцитах [38]. Сукцинатдегідрогеназа – один із ключових ферментів кінцевого метаболічного шляху окисного руйнування вуглеводів, жирів та білків. Даний фермент міцно зв'язаний із внутрішньою мембраною мітохондрій. Його активність відображає енергетичний потенціал клітини, функціональний стан та кількість активних мітохондрій [39]. Деякі автори відзначають, що цукровий діабет займає перше місце серед ендокринопатій, виявлених при мітохондріальній патології [40, 41].

Здійснюючи окиснення в організмі, СДГ бере участь у знешкодженні токсинів та недоокиснених продуктів, що з'являються у хворих на ЦД. Активність даного ензиму є показником окиснювального метаболізму у клітинах хворих на діабет [42, 43, 44].

Стабільність хімічного складу організму є однією із найголовніших та обов'язкових умов збереження здоров'я. Не викликає сумнівів той факт, що більшість захворювань мають хімічне походження та розвиваються через дефіцит, надлишок або дисбаланс мікро- та макроелементів в організмі [45]. Це пов'язано з тим, що хімічні елементи виконують не лише структурну функцію, а є активними центрами практично всіх ферментів, гормонів, антитіл, тобто впливають та регулюють численні життєво необхідні процеси в організмі людини. Оскільки більшість вищеназаних біологічно активних речовин є незамінними, то закономірно розвиваються патофізіологічні зміни, які призводять до виникнення захворювання [46, 47]. У сучасній медичній науці зростає інтерес до більш детального вивчення обміну макро- та мікроелементів в організмі людини в нормі та при різноманітних патологічних станах. Розвивається новий напрямок в біомедичних дослідженнях – мікроелементологія [47].

Актуальною проблемою медицини є вивчення порушення мікроелементного гомеостазу в організмі дитини. У зв'язку із анатомо-фізіологічними особливостями дитячий організм більш вразливий до дисбалансу мінералів. Діти більш чутливі до дії несприятливих екзо- та ендогенних факторів, тому мікроелементний дисбаланс може викликати значні зміни в стані здоров'я дітей [48].

Дезорганізація метаболічних процесів, що виникає при цукровому діабеті, значно ускладнює роботу систем, які забезпечують гомеостаз, особливо нирок. Різноманітність фізіологічних функцій органів та систем забезпечується низкою хімічних елементів, найбільш важливими із яких є залізо, мідь, цинк. Цукровий діабет відносять до мікроелементозів, оскільки встановлено, що це захворювання супроводжується порушенням метаболізму мікроелементів (МЕ) [49].

Найбільше значення в патогенезі діабету серед МЕ має цинк (Zn). Дослідженнями ряду авторів встановлено значення цинку в процесах

синтезу, депонування, виділення інсуліну із  $\beta$  - клітин острівців Лангерганса, а також його здатність пригнічувати дію інсулінази [50]. За участю іонів цинку відбувається включення інсуліну до транспортного комплексу, що забезпечує його доставку до клітин [51]. Відомо, що Zn бере участь у процесах утворення гексамера проінсуліну, а також сприяє кристалізації інсуліну [52]. Також іони цинку зменшують продукцію запальних цитокінів, які призводять до апоптозу  $\beta$ -клітин підшлункової залози і розвитку діабету [53]. Є дані, що цинк знижує вміст глюкози у крові на 35-45% на тлі інгібування ліполізу, що визначає ще й гіполіпідемічний ефект ME [49]. Zn є складовою частиною активного центру багатьох ферментів [53], він регулює процеси секреції та реабсорбції в ниркових каналцях, тим самим впливає на функціональний стан нирок [54].

Комплексне визначення мікроелементного складу у сироватці крові та в сечі хворих на цукровий діабет проводилося ще в середині минулого століття [50, 55]. На сучасному етапі інтерес до вивчення особливостей мікроелементного забезпечення при цукровому діабеті не зник. Проводяться дослідження в стоматології, де активно вивчається роль цинку на перебіг захворювань пародонта при цукровому діабеті 2-го типу. Так, була підтверджена протизапальна, репаративна, імуномодуюча та бактеріостатична дія цинковмісних препаратів [56, 57].

Проводилися дослідження мікроелементного складу (цинк, марганець, хром, мідь, залізо) сироватки крові у хворих цукровим діабетом 1-го і 2-го типів залежно від тривалості захворювання. Зокрема, було виявлено достовірно високі рівні марганцю, хрому та заліза при одночасному зниженні вмісту цинку та міді. Причому із збільшенням тривалості хвороби дисбаланс мікроелементів поглиблювався [58]. Є дані, що високий вміст Zn в сироватці крові пов'язаний із низьким ступенем ризику розвитку цукрового діабету другого типу у жінок [59]. Ряд авторів вивчали вміст в біологічних середовищах (кров, сеча, волосся) есенційних мікроелементів, таких як, цинк, мідь, марганець, залізо, нікель, хром, у дорослих, хворих на ЦД II типу. Встановлено, що у крові та волоссі зменшується вміст цинку, марганцю та хрому поряд із збільшенням сечової екскреції цих мікроелементів, проте рівень заліза та міді був збільшений як у сироватці, так і у волоссі [60]. Деякі вчені стверджують, що порушення метаболізму зазначених вище ME зумовлені гіперглікемією та підвищенням рівня глюкозурованого гемоглобіну, який може сприяти прогресуванню розвитку хвороби та її ускладнень [61]. Ряд досліджень було спрямовано на визначення материнсько-фетального статусу цинку, міді, заліза у вагітних із цукровим діабетом I типу та у новонароджених. Виявлено негативний вплив мікроелементного дисбалансу не лише на здоров'я матері, а й на плід та новонародженого [62, 63, 64]. Багато уваги приділяється сечовій екскреції цинку та його ролі у перебігу діабетичної нефропатії. Виділення цинку із сечею у хворих на цукровий діабет збільшено майже вдвоє порівняно із здоровими людьми [65, 66, 67]. Гіперцинкурія може бути одним із діагностичних критеріїв початкової стадії діабетичної нефропатії поряд із мікроальбумінурією [16, 68].

Біологічна роль міді (Cu) в патогенезі цукрового діабету здійснюється за рахунок прискорення процесів окиснення глюкози, пригнічення розпаду глікогену в печінці, а також присутністю в системі антиоксидантного захисту організму, оскільки є кофактором ферменту супероксид мутази, що бере участь в нейтралізації вільних радикалів кисню [69, 70]. Cu належить до металів із змінною валентністю, відіграє роль каталізатора в реакціях Фентона і Вейса-Габера [71], у ході яких утворюються високореакційні гідроксильні радикали, що уражають ліпідні мембрани клітин [66]. Таким чином, іони міді проявляють

одночасно антиоксидантну активність за рахунок супероксидмутази та виступають як прооксидант [72, 73]. Тому літературні дані про вміст міді при цукровому діабеті суперечливі. Одні вчені говорять про зниження вмісту міді в сироватці крові при цукровому діабеті II типу, причому доведений прямий кореляційний зв'язок із тривалістю хвороби [58]. Інші вчені, навпаки, стверджують, що ЦД супроводжується гіперкупрумемією, яка призводить до активації процесів перекисного окиснення ліпідів і, як наслідок, сприяє прогресуванню хвороби та пізніх діабетичних ускладнень [74, 75, 76].

Залізо (Fe) належить до незамінних та життєво важливих для організму людини елементів [70]. На сьогодні дефіцит заліза в організмі людини є найбільш поширеним мікроелементозом [77, 78]. У той самий час надлишок вільного Fe призводить до пошкодження тканин, оскільки, як і мідь, належить до металів змінної валентності [71, 72]. Хронічний дефіцит заліза прискорює розвиток серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет [79]. Хоча є докази про негативні ефекти гіперферемії на перебіг хронічних ускладнень цукрового діабету у людей [74, 80, 81]. Саме тому безпечний діапазон вмісту цього МЕ в організмі досить вузький і чітко контролюється, щоб уникнути як дефіциту Fe, так і його надлишку [82].

Хром (Cr) багато років був відомий як елемент, що має виражений алергічний, нейротоксичний та канцерогенний ефекти [83]. Але вони властиві для шестивалентного хрому. Лише нещодавно була виявлена позитивна дія тривалентного хрому на організм. Найголовніше значення Cr для людського організму - це його участь у вуглеводному обміні. Після всмоктування у шлунково-кишковому тракті хром транспортується до клітин трансферином. У клітині чотири атоми Cr(III) зв'язуються із олігопептидом апохромомодуліном, утворюючи хромомодулін, який взаємодіє із внутрішньоклітинною частиною активованого рецептора інсуліну (тирозинкіназою), підтримуючи його в активному стані, тим самим підсилює ефект інсуліну [84, 85]. Крім того, хром є ефективним антиатерогенним агентом. Встановлено, що дефіцит хрому проявляється зниженням толерантності до глюкози, гіперглікемією, гіперінсулінемією, зменшенням кількості інсулінових рецепторів, підвищенням концентрації холестерину та тригліцеридів у плазмі крові [86]. Слід зазначити, що в плазмі та сироватці крові міститься тривалентна фракція хрому, а в еритроцитах - шестивалентна, що має значення для токсикологічного дослідження [70].

Більше ніж 100 років відомо, що підшлункова залоза акумулює в собі нікель (Ni) [64]. Окремі діабетологи відносять сьогодні цукровий діабет I типу до аутоімунних захворювань [87, 88]. Деякі автори вважають нікель одним із тригерів аутоалергічного апоптозу  $\beta$ -клітин підшлункової залози, що саме і призводить до розвитку цукрового діабету [87]. Проте інші автори, навпаки, стверджують, що адекватне забезпечення організму Ni підтримує рівень глюкози та холестерину в межах вікової норми [89, 90].

Проте, незважаючи на високу біологічну активність та фундаментальне значення мікроелементів, достовірних даних в літературі про їх вміст у сироватці, сечі хворих на ЦД дітей не виявлено. Одним з найменш вивчених аспектів хвороби є стан мікроелементного обміну. Дослідження рівня МЕ в сечі дітей, хворих на ЦД I типу, дозволить вивчити роль нирок в забезпеченні мікроелементного статусу, а вивчення особливостей забезпечення мікроелементами хворих на цукровий діабет дітей дозволить розробити рекомендації відносно корекції дисбалансу та дефіциту мікроелементів у них.

## ВИСНОВКИ

1. Дослідження стану енергетичного забезпечення клітин організму є особливо важливим при ЦД у плані його корекції.
2. Цукровий діабет супроводжується мікроелементним дисбалансом, який може бути однією із причин виникнення захворювання, а також сприяти прогресуванню хвороби та хронічних ускладнень.
3. Визначення рівня ферментурії може бути використане як один із методів діагностики діабетичної нефропатії на доклінічній стадії.

## SUMMARY

### FEATURES OF THE MICROELEMENT AND ENERGETIC PROVIDING OF CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS I TYPE

**V. E. Markevich, N. V. Gluschenko**  
Sumy State University, Sumy

*In the article information of modern literary sources is presented about features of microelement and energetic providing of children, diseased on Diabetes mellitus of the 1 type. It is defined that Diabetes mellitus is accompanied by a microelement disbalance, that can be one of the reasons of the disease origin, and also an instrument in progress of illness and chronic complications. Determination of enzymuria levell can be used for early diagnostics of diabetic nephropathy.*

**Key words:** diabetes mellitus, children, microelements, enzymes.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Митник З.М. Стан ендокринологічної служби України в 2007р. та перспективи розвитку медичної допомоги хворим ендокринною патологією / З.М. Митник, М.П. Жданова, З.Г. Крушинська та ін. // Международный эндокринологический журнал. - 2008. - №3(15). - С.8-15.
2. Касаткина Э.П. Профилактика и лечение поздних осложнений сахарного диабета у детей и подростков / Э.П. Касаткина, Е.А. Одуд, И.Г. Сичинава // Проблемы эндокринологии. - 2000. - Т.46. - №7. - С.3-7.
3. Зелинская Н.Б. Лечение детей и подростков больных сахарным диабетом I типа / Н.Б. Зелинская // Современная педиатрия. - 2004. - №4. - С.111-117.
4. Большова-Зубковская Е.В. Сахарный диабет у детей и подростков / Е.В. Большова-Зубковская // Доктор. - 2003. - №5. - С.44-46.
5. Сахарный диабет и его осложнения у детей и подростков / Н.В. Филиппова, Е.А. Будрейко, Л.Д. Никитина и др. - Основа, 2005. - С.25-30.
6. Будрейко О.А. Стан компенсації цукрового діабету у дітей залежно від ступеня статевої зрілості / О.А. Будрейко // Ендокринологія. - 2006. - Т.11,32. - С.164-168.
7. Сахарный диабет у детей и подростков / И.И. Дедов, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова, Л.Н. Щербачева. - М.: Универсум Паблишинг, 2002. - 392 с.
8. Касаткина Э.П. Профилактика хронических осложнений сахарного диабета у детей и подростков / Э.П. Касаткина, Г.И. Сивоус, И.Г. Очирова // Сахарный диабет. - 2003. - №4. - С.9-12.
9. Алимова И.Л. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете I типа у детей и их коррекция / И.Л. Алимова, Л.В. Козлова, В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2004. - №4. - С.24-29.
10. Дедов И.И. Диабетическая нефропатия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. - Москва, 2000. - 225 с.
11. Граніна О.В. Вплив порушення перекисного окиснення ліпідів, системи антиоксидантного захисту та біоелементного балансу на формування діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет // Врачебная практика. - 2007. - №2(56). - С.46-50.
12. Леженко Г.А. Роль окислительной модификации белков в формировании осложнений сахарного диабета у детей / Г.А. Леженко, Е.И. Подлианова // Ендокринологія. - 2006. - Т.11, №2. - 261 с.
13. Шульга Н.В. Особенности сердечно-сосудистой системы у детей, больных сахарным диабетом I типа / Н.В. Шульга // Врачебная практика. - 2006, №5. - С.22-26.
14. Бакалюк О.Й. Нефрологія для сімейного лікаря / О.Й. Бакалюк. Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. - С.175-180.
15. Кондратьева Е.И. Клинико - генеалогические и иммунологические механизмы формирования сахарного диабета и его осложнений у детей и подростков и их значение в выборе стратегии реабилитации: автореф. дис.... д-ра. мед. наук: 14.01.10"Педиатрия" / Е.И.Кондратьева. - Томск, 2001. - 48 с.
16. Диагностика диабетической нефропатии у детей и подростков / М.В. Пермитина, В.А. Воробьева, Г.В. Бабаш, В.А. Плоткина, Е.А. Азова // Российский педиатрический журнал. - 2005. - № 6. - С.44-47.



17. Бакалюк О.Й. Нирки при цукровому діабеті / О.Й. Бакалюк // Нефрологія дитячого віку. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. - С.175-181.
18. Мартинюк Л.П. Діабетична нефропатія: деякі аспекти ренопротекції / Л.П. Мартинюк // Ліки України. - 2009. - №1(127). - С.139-143.
19. Нікуліна Г.Г. Ферменти - маркери патології клітинних мембран при захворюваннях нирок / Г.Г. Нікуліна, Л.В. Король, Л.А. Мигаль // Український журнал нефрології та діалізу. - 2004. - №1. - С.30-33.
20. Семидоцкая Ж.Д. К вопросу о канальцевых дисфункциях при диабетической нефропатии / Ж.Д. Семидоцкая, Е.А. Красовская // Український журнал нефрології та діалізу. - 2004. - №2. - С.15-17.
21. Делекторская Л.Н. Ферменты в моче: диагностические и методические аспекты / Л.Н. Делекторская, И.Д. Ертанов, Д.Ю. Окунев // Лабораторное дело. - 1988. - С.3-7.
22. Мигаль Л.Я. Діагностика ранньої ( передклінічної ) стадії ураження нирок за допомогою дослідження співвідношення ізоферментів N-ацетил-β-D-глюкозамінази у сечі хворих з діабетичними змінами / Л.Я. Мигаль, З.Ф. Веселовська, Т.В. Кіндій // Лабораторна діагностика. - 2003. - №2. - С.8-11.
23. Активність канальцевих ензимів та процесів ліпопероксидації у разі прогресування діабетичної нефропатії / Л.Я. Мигаль, Л.В. Король, І.О. Дудар, Н.І. Желтовська, Т.В. Кіндій // Врачебное дело. - 2006. - №1-2. - С.18-22.
24. Диагностическая роль органоспецифических изоформ лактатдегидрогеназы плазмы крови / Е.В. Васильева, О.Н. Лопаткин, А.В. Копылев, Ю.Е. Морозов // Судебно - медицинская экспертиза. - 2005. - №3. - С.23-26.
25. Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. - М.: Медицина. - 2000. - 544 с.
26. Okada T. Crystal structures of gamma-glutamyltranspeptidase from Escherichia coli, a key enzyme in glutathione metabolism, and its reaction intermediate / T. Okada, H. Suzuki, K. Wada et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2006. - Vol.103, №17. - P.6471-6476.
27. Ларичева Е.С. Методы определения активности гаммаглутамилтрансферазы / Е.С. Ларичева, А.В. Козлов, М.Д. Балясина // Terra Medica Nova. - 2007. - №4 (16). - С. 4-8.
28. Calbrera-Abreu J. C. γ-Glutamyltransferase: value of its measurement in paediatrics / J.C. Calbrera-Abreu, A. Green // Ann. Clin. Biochem. - 2002. - Vol. 39. - P. 22-25.
29. Loeb W.F. The measurement of renal injury / W.F.Loeb // Toxicol. Pathol. - 1998. - Vol. 26, №1. - P. 26-28.
30. Whitfield J.B. Gamma glutamyltransferase / J.B. Whitfield // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. - 2001. - Vol. 38, №4. - P. 263-355.
31. Lee D.H. Association between serum gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein / D.H.Lee, R. Jacobs Jr. // Atherosclerosis. - 2005. - Vol.178, №2. - P. 327-330.
32. Нагибович О.А. Дисфункция канальцев при диабетической нефропатии / О.А. Нагибович // Медтехника и медизделия. - 2001. - №4(6). - С.1-6.
33. Гармаева В.В. Дефицит карнитина и его коррекция у недоношенных детей с респираторным дистресс - синдромом: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.09 "Педиатрия" / В.В. Гармаева. - Москва, 2008. - С.3-18.
34. Гвинашвили Г.Г. Ферментативная активность лимфоцитов в обосновании микроволновой рефлексотерапии беременных с обострением хронического пиелонефрита: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.01 "Акушерство и гинекология" / Г.Г. Гвинашвили. - Волгоград, 2006. - С.9-12.
35. Гончарова О.В. Применение препарата элькар у детей с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы / О.В. Гончарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2005. - №3. - С.36-41.
36. Семякина А.Н. Нарушения процессов клеточной биоэнергетики и методы их терапевтической коррекции у детей с мукополисахаридами / А.Н. Семякина, В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2005. - №1. - С.18-21.
37. Нарушения клеточной биоэнергетики и их медикаментозная коррекция у детей с наследственными синдромами, сопровождающимися задержкой роста / М.И. Яблонская, П.В. Новиков, В.С. Сухоруков, Е.А. Николаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2004. - №2. - С.15-19.
38. Крегович В.Л. Введение в энзимологию / В.Л. Крегович. - М.: Наука, 1974. - С.105-143.
39. Леонтьева И.В. Диагностика и лечение митохондриальной дисфункции при кардиомиопатиях у детей пособие для врачей / И.В. Леонтьева, Ю.М. Белозеров, В.С. Сухоруков. - Москва, 2001. - 35с.
40. Kadowaki H. Mitochondrial gene mutation in insulin-deficient type of diabetes mellitus / H. Kadowaki, K. Tode, Y. Mori et al. // Lancet. - 1993. - Vol.341. - 893p.
41. Readon W. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA / W. Readon, R.J.M. Ross, M.G. Sweeney et al // Lancet. - 1992. - Vol. 340. - 1376p.
42. Подільчак М.Д. Сульфідрильні групи і активність сукцинатдегідрогенази лімфоцитів периферичної крові у хворих на цукровий діабет / М.Д. Подільчак, Л.М. Терлецькі // Лікарська справа. - 1993. - № 2, 3. - С.136-138.
43. A ketogenic diet increases succinic dehydrogenase activity in aging cardiomyocytes / M. Baietti, P. Fattoretti, B. Giorgetti et al. // Ann N.Y. Acad Sci. - 2009. - Vol.11(71). - 377-84p.

44. Diabetes and mitochondrial bioenergetics: alterations with age / F.M. Ferreira, C.M. Palmeira, R. Seica et al. // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* - 2003. - Vol.17(4). - P.214-22.
45. Агаджанян Н.А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека // Н.А. Агаджанян, А.В. Скальный. — М.: Изд-во КМК, 2001. - 83 с.
46. Кольман Я. Наглядная биохимия. - 2-е изд.: пер.с нем. // Я. Кольман, К.Г. Рем. - М.: Мир, 2004. - 469 с.
47. Боев В.М. Среда обитания и экологически обусловленный дисбаланс микроэлементов у населения урбанизированных и сельских территорий // *Гигиена и санитария.* - 2002. - №5. - С.3-8.
48. Квашніна Л.В Мікроелементози та їх корекція біотиками у дітей молодшого шкільного віку / Л.В. Квашніна, В.П. Родіонов, В.В. Рачковська // *Современная педиатрия.* - 2006. - №2(11). - С.75-77.
49. Смоляр В.И. Гапо- и гипермикроэлементозы / В.И. Смоляр. - К.: Здоровье, 1998. - 152с.
50. Радбиль О.С. Содержание цинка и меди в крови и моче больных сахарным диабетом / О.С. Радбиль, Ю.Б. Григорьев // *Врачебное дело.* - 1998. - № 10. - С.95-97.
51. Гарипова М.И. Инсулин-транспортирующие системы крови человека в норме и при сахарном диабете первого типа. Теоретические и прикладные аспекты: автореф. дис... доктора биологических наук: 03.00.04 "Биохимия" / М.И. Гарипова. - Уфа, 2008. - С.5-37.
52. Мейрамова А.Г. Диабетогенные цинксвязывающие β-цитотоксические соединения / А.Г. Мейрамова // *Проблемы эндокринологии.* - 2003. - Т.49, №2. - С.10-16.
53. Jansen J. Zinc and diabetes- clinical links and molecular mechanism / J.Jansen, W. Karger, L. Rink // *J. Nutr. Biochem.* - 2006. - Vol. 20(6). - P.399-417.
54. Сафина А.И. Использование цинка в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом/ А.И. Сафина // *Педиатрия.* - 2006. - №5. - С.62-67.
55. Гацко Г.Г. Экскреция цинка почками у больных сахарным диабетом / Г.Г. Гацко // *Проблемы эндокринологии.* -1965. - № 2. - С.16-21.
56. Бобр И. С. Сравнительная экспериментально-клиническая оценка сочетанного использования средств, обладающих противогипоксантным, антиоксидантным действием и антисептиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта при сахарном диабете 2-го типа: автореф. дис.... кандидата медицинских наук: 14.00.21 "Стоматология"/ И.С. Бобр. - Москва, 2009. - С.2-23.
57. Мусаева Р.С. Клинико-лабораторное обоснование выбора средств гигиены полости рта при заболеваниях пародонта у больных сахарным диабетом: автореф. дис... кандидата медицинских наук: 14.00.21 "Стоматология"; 14.00.05 «Внутренние болезни» / Р.С. Мусаева. - Санкт-Петербург, 2009. - С.2-14.
58. Джукенова А. М. Содержание микроэлементов и состояние про- и антиоксидантной системы у больных сахарным диабетом в зависимости от длительности заболевания: автореф. дис... кандидата медицинских наук: 14.00.16 "Патологическая физиология". - Новосибирск, 2007. - С.1-41.
59. Prospective study of zinc intake and risk of type 2 diabetes in women / Q.Sun, R.M.van Dam, W.C. Willet, F.B. Hu // *Diabetes Care.* - 2009. - Vol. 32(4). - P.629-634.
60. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients / T.G. Kasi, H.I. Afridi, N. Kasi et al. // *Biol. Trace Elem. Res.* - 2008. - Vol.122(1). - P.1-18.
61. Altered metabolism of copper, zinc and is associated with increased levels of glycated haemoglobin in patient with diabetes mellitus / A. Viktorinova, E. Toserova, M. Krizko, Z. Durackova // *Metabolism.* - 2009. - Vol.58(10). - P.1477-148.
62. Maternal-fetal status of copper, iron, molybdenum, selenium, and zinc in obese pregnant women in late gestation / E. Al- Saleh, M. Nandakumaran, J. Al- Harmi et al. // *Biological Trace Element Reseach.* - 2006. - Vol. 113(2). - P.23-25.
63. Magnesium, total calcium, phosphorus, copper, and zinc in plasma and erythrocytes of venous cord blood from infants of diabetic mothers: comparison with a reference group by logistic diskriminant analysis / [Speich M., Murat A., Auget JI. et al.] // *Clin. Chem.* -1994. - Vol. 40(2). - P.267.
64. Status of essential trace metals in biological samples of diabetic mother and their neonates / H.I. Afridi, T.G. Kasi, N. Kasi et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* - 2009. - Vol.280(3). - P.415-423.
65. Hyperzincuria in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: concurrent zinc status and the effect of high-dose zinc supplementation. / J.J. Cunningham, A. Fu, P.L. Mearkle, R.G. Brown // *Metabolism.* - 1994. - Vol.43(12). - P.1558-1562.
66. Ripa S. Zinc and diabetes mellitus/ S. Ripa, R. Ripa // *Mineral Med.*1995. - Vol.86 (10). - P.415-421.
67. Hyperzincuria in IDDM women. Relationship to measures of glycemic control, renal function, and tissue catabolism // C.C. Heise, J.C. King, F.M. Costa, J.L. Kitzmiller // *Diabetes Care.* - 1998. - Vol.11(10). - P.780-786.
68. Urinary zinc and its relationships with microalbuminuria in type I diabetics/ J.F. Brun, C. Fons, M. Fussellier et al.] // *Biological Trace Element Reseach.* - 1992. - Vol. 32. - P.317-323.
69. Наночастицы металлов в биоэлементологии / Н.Н. Глущенко, О.А. Богословская, Т.А. Байтукалов, И.П. Ольховская // *Микроэлементы в медицине.* - 2008. - Т.8, №12. - 52с.

70. Скальный А.В. Микроэлементы для вашего здоровья/ А.В. Скальный. - М.: Издательский дом "Оникс 21 век", 2004. - 320с.
71. Halliwell B. Protection Against Oxidants in Biological Systems: The Superoxide Theory of Oxygen Toxicity/. В. Halliwell, J.M. Gutteridge. Free Radicals in Biology and Medicine. - Oxford, 1989. - P.86-179.
72. Интегральная антиоксидантная емкость плазмы крови и ее взаимосвязь с содержанием микроэлементов / Г.К. Зиятдинова, А.А. Лапин, В.И. Погорельцев, Г.К. Будников // Российский кардиологический журнал. - 2006. - №5. - С.15-17.
73. Хамраев Х.Т. Коррекция нарушения обмена некоторых микроэлементов и сдвиг перекисного окисления липидов при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей / Х.Т. Хамраев // Педиатрия. - 2002. - №4. - С.108-109.
74. The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: therapeutic effects by chelators / Y. Zheng, X.K. Li, Y. Wang, L. Cai // Hemoglobin. - 2008. - Vol.32(1-2). - P.135-45.
75. Essentiality, toxicology and chelation therapy of zinc and copper / L. Cai, X.K. Li, Y. Song, M.G. Cherian // Curr. Med. Chem. - 2005. - Vol.12(23) - P.2753-2763.
76. Role of copper ion in the pathogenesis of type 2 diabetes / A. Tanaka, H. Kaneto, T. Miyatsuka et al.] // Endocr. J. - 2009. - Vol.56(5). - P.699-706.
77. Uno H. Iron deficiency anemia / H. Uno, K. Tsudo // Nippon-Rincho. - 1991.-Vol. 46, № 3. - P. 621-626.
78. А. Фавье. ЖДА: важность синергического эффекта во взаимодействии микроэлементов (По материалам "Impact Medecin Hebdo" № 237)/ Алан Фавье // Перинатология та педиатрия. - 2000. - №1. - С.54-55.
79. Role of iron deficiency and overload in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications / Q. Liu, L. Sun, Y. Tan et al. // Curr. Med. Chem. - 2009. - Vol.16(1). - P.113-129.
80. Oxidative stress, erythrocyte ageing and plasma non-protein-bound iron in diabetic patients / S. Leoncini, S. Rossi, C. Signorini et al. // Free Radic. Res. - 2008 - Vol. - 42(8)-P.716-24.
81. The role of iron in type 2 diabetes in humans / S.N. Rajpathak, J.P. Crandall, J.Wylie-Rosett et al. // Biochim. Biophys. Acta. - 2009. - Vol.1790(7). - P.671-81.
82. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / А.А. Левина, Т.В. Казюкова, Н.В. Цветаева и др. // Педиатрия. - 2008. - Том 87. - С.67-73.
83. Ершев Ю.А. Механизмы токсического действия неорганических соединений / Ю.А. Ершев, Т.В. Плетнева. - М. - 1989. - С.258-267.
84. Andersen R.A. Stability and absorption of chromium and absorption of chromium histidinate complexes by humans / R.A. Andersen, M.M. Polansky, N.A. Bryden // Biological Trace Element Research. - 2004. - Vol. 101. - P.211-218.
85. Andersen R.A. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus / R.A. Andersen // Journal of the American College of Nutrition . - 2001. - Vol. 20. - P.212-218.
86. A community-based randomized controlled trial of chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus in China / N. Cheng, X. Zhu, H. Shi , R.A. Andersen . et al. // J. Trace Elem. Exp. Med. - 1999. - Vol.12. - P.55-60.
87. Шудин В.В. Новые аспекты этиологии и эпидемиологии аутоиммунного сахарного диабета. Сравнительный анализ основных претендентов на роль триггера аутоаллергического апоптоза бета-клеток поджелудочной железы/ В.В. Шудин // Международный эндокринологический журнал. - 2006. - №4(6). - С.25-30.
88. Малиновська Т. М. Динаміка клініко-імунологічних показників у дітей та підлітків з вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу в процесі лікування: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.14 "Ендокринологія" / Т.М. Малиновська. - Київ, 2003. - С.2-25.
89. Чумакова М.М. Микроэлементы в каплях береш плюс-важные составляющие здоровья / М.М. Чумакова // Cosilium Medicum. - 2004. - Т.4, №2. - С.3-10.
90. Жихарева Н.С. Коррекция недостаточности микроэлементов и витаминов в детском возрасте/ Н.С. Жихарева // Лечащий врач. - 2007. - №1. - С.42-47.

*Надійшла до редакції 6 листопада 2009 р.*