

Окиснювальний стрес як фактор ризику розвитку діабетичної міопатії у дітей

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2021;16(1):13-19. doi: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226448

Резюме. Мета: визначення патогенетичної ролі окиснювального стресу у розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет. **Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилось 60 дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу (ЦД1), віком від 11 до 17 років. До 1-ї групи увійшло 20 пацієнтів із тривалістю захворювання до 1 року; до 2-ї групи — 20 пацієнтів з перебігом захворювання від 1 до 5 років; до 3-ї групи було включено 20 пацієнтів з перебігом захворювання 5 років і більше. Групу контролю становили 20 умовно здорових дітей. Усім дітям проводилось вимірювання індексу скелетної мускулатури, ультразвукове дослідження скелетних м'язів і визначення рівня креатинфосфокінази, гомоцистеїну та нітритрозину в сироватці крові. **Результати.** За даними проведеної ультразвукової діагностики встановлено, що у дітей, хворих на ЦД1, у динаміці захворювання відбувалося зниження маси скелетної мускулатури за рахунок зменшення товщини м'язів. Доведено, що гіперглікемія у дітей, хворих на ЦД1, призводила до значного окиснювального стресу, про що свідчило збільшення вмісту гомоцистеїну та нітритрозину в сироватці крові, та ураження скелетних м'язів, що підтверджувалося високими рівнями креатинфосфокінази в сироватці крові починаючи з 1-го року захворювання. Найсуттєвіші зміни були встановлені в 3-й групі дітей, у яких визначались найвищі значення гомоцистеїну та нітритрозину порівняно як з контрольною, так і 1-ю групою дослідження ($p < 0,05$). Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнями гомоцистеїну, нітритрозину та індексом скелетної мускулатури (відповідно $r = -0,39$ ($p < 0,05$); $r = -0,35$ ($p < 0,05$)) та залежність даних показників від стану глікемічного контролю. **Висновки.** У дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, відмічалось прогресивне підвищення активності креатинфосфокінази з 1-го року захворювання, що свідчить про раннє ураження м'язової тканини. Однією з причин ураження скелетних м'язів і формування діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет, виступав окиснювальний стрес, що посилювався при незадовільному глікемічному контролі. **Ключові слова:** діти; цукровий діабет; гомоцистеїн; нітритрозин; міопатія

Вступ

Маніфестація цукрового діабету 1-го типу (ЦД1), хоча може відбуватись у будь-якому віці, частіш за все спостерігається у дитячому віці. Незважаючи на схожість процесів, що лежать в основі розвитку захворювання, ЦД1 у дитячому віці має свої епідеміологічні, патофізіологічні особливості та демонструє специфічну відповідь на лікування, що не дозволяє екстраполювати підходи до ведення дорослих пацієнтів з цим діагнозом на дітей [1]. Навіть в країнах з достатнім рівнем забезпеченості інсуліном, контролем глікемії та медичної допомоги експертів у хворих може спостерігатися по-

ганий метаболічний контроль, що призводить до розвитку хронічних мікро- та макросудинних ускладнень і стає причиною тяжкої інвалідності та ранньої смертності [2]. Поряд з мікросудинними хронічними ускладненнями, що зазвичай асоціюються з ЦД1 за рахунок дисфункції малого масиву судин у критичних ділянках (ретінопатія, нефропатія), виникають структурні та функціональні зміни у скелетних м'язах внаслідок пошкодження більшого масиву судин-мішеней. Це впливає на загальну метаболічну функцію організму та може виступати однією з причин несприятливого перебігу захворювання й розвитку інсулінорезистентності [3].

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Пашкова О.Є., доктор медичних наук, професор кафедри госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, проспект Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, Україна; e-mail: elenapashkova0901@gmail.com

For correspondence: O.Ye. Pashkova, MD, Professor at the Department of hospital pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Mayakovsky avenue, 26, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine; e-mail: elenapashkova0901@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

Численні дослідження, в тому числі з морфології змін судинної стінки, а саме базальної мембрани при ЦД1, вказують на її потовщення у судинах мікроциркуляторного русла скелетних м'язів, предиктором чого є ступінь і тривалість гіперглікемії [3]. Згідно з сучасними уявленнями про механізми виникнення цукрового діабету як 1-го, так і 2-го типу та розвиток їх ускладнень, важливу роль відіграє окиснювальний стрес [4]. У науковій літературі зберігається інтерес до вивчення ролі гомоцистеїну та нітритирозину як маркерів окиснювального стресу в патогенезі цукрового діабету [5, 6]. Підвищена активність окисдаивних процесів поряд зі зниженням біодоступності оксиду азоту (NO) [7–9] призводить до прогресування патологічних змін в мікросудинному руслі з поступовим розрідженням капілярної сітки в скелетній мускулатурі [3, 10]. Все це може призводити до порушення функції скелетних м'язів і розвитку діабетичної міопатії — стану, що характеризується зниженням загальної фізичної здатності, відчуттям м'язової слабкості та зниженням м'язової маси на фоні перебігу ЦД1 [11]. Тому вивчення ролі окиснювального стресу в розвитку порушень з боку м'язової системи як одного з патогенетичних аспектів, що обумовлює погіршення метаболічного контролю та виникнення хронічних ускладнень ЦД1, дозволить деталізувати ранні діагностичні критерії діабетичної міопатії та розширити наукові уявлення про закономірності їх змін на різних стадіях перебігу ЦД1, що і визначає актуальність вивчення даного питання.

Мета дослідження: визначення патогенетичної ролі окиснювального стресу у розвитку діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилось 60 дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, віком від 11 до 17 років. Залежно від тривалості перебігу ЦД1 пацієнти були розподілені на 3 групи. До 1-ї групи ввійшло 20 дітей з тривалістю цукрового діабету до 1 року; до 2-ї групи — 20 пацієнтів з тривалістю цукрового діабету від 1 року до 5 років; до 3-ї групи було включено 20 дітей з тривалістю захворювання на цукровий діабет понад 5 років. Контрольну групу становили 25 умовно здорових дітей. Усі групи були репрезентативні за віком, статтю та індексом маси тіла (ІМТ) (табл. 1). Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: згода пацієнта та його батьків на участь у дослідженні; відсутність кетоацидозу (кетонів тіла визначали в сечі до і після тестування); максимальний рівень глікемії натщесерце в день

дослідження не перевищував 10,5 ммоль/л, а мінімальний рівень глікемії — 5,7 ммоль/л.

З дослідження були виключені пацієнти за відсутності згоди на участь у дослідженні; діти з ЦД1 з ожирінням або надмірною масою тіла; за наявності гострих запальних процесів або вроджених вад розвитку на стадії декомпенсації.

Відповідно до рекомендацій Протоколу надання медичної допомоги дітям із цукровим діабетом, затвердженого Наказом № 254 МОЗ України від 27.04.2006, із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 55 (v0055282-09) від 03.02.2009, № 864 (v0864282-13) від 07.10.2013, у дітей, хворих на цукровий діабет, визначався стан глікемічного контролю. Ідеальний/оптимальний рівень глікемічного контролю мали 11 (18,3 %) дітей, хворих на ЦД1, субоптимальний контроль визначався у 17 (28,3 %) дітей, які знаходились під спостереження, та глікемічний контроль з високим ризиком для життя мав місце у 32 (53,4 %) пацієнтів. Розподіл дітей по групах за станом глікемічного контролю наведено в табл. 2.

Усім дітям проводилось вимірювання довжини та маси тіла з подальшим обчисленням індексу маси тіла. Дітям контрольної та досліджуваних груп проводилось визначення м'язової маси.

У віці до 15 років її визначали за формулою А.М. Peters [12]. Після 15 років для розрахунку м'язової маси використовували формулу Р. Воег, яка враховувала стать дитини [13]. Для кількісної оцінки стану м'язової маси використовували індекс скелетної мускулатури (ІСМ), який розраховували за формулою [14]:

$$ICM = \frac{\text{маса скелетної мускулатури}}{\text{маса тіла}} \times 100.$$

Ультразвукове дослідження скелетних м'язів проводилось на ультразвуковому апараті «SA 8000 Live» лінійним датчиком з частотою 7–13 МГц. Дослідженню підлягали: передня група м'язів стегна та задня група м'язів гомілки та довжелезного м'яза спини. М'язи стегна досліджувалися на рівні межі верхньої і середньої третин по передній поверхні, проводилися вимірювання товщини м'язів у строго поперечному зрізі. М'язи гомілки оцінювалися на рівні середньої третини з вимірюванням їх товщини перпендикулярно поверхні малої гомілкової кістки. М'язи спини оцінювалися на рівні нижньої частини грудного відділу хребта. Їх товщину вимірювали при позиції датчика строго паралельно хребту. Також обчислювалась сумарна товщина досліджуваних м'язових груп (СТМ).

Таблиця 1. Розподіл дітей груп спостереження за віком, статтю й ІМТ

Показник	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 20)	Група 3 (n = 20)	Контрольна група (n = 20)
Середній вік (роки), M ± m	13,5 ± 0,3	14,1 ± 0,3	14,3 ± 0,3	14,2 ± 0,3
Кількість хлопчиків, абс./%	11 (55)	9 (45)	10 (50)	10 (50)
Кількість дівчаток, абс./%	9 (45)	11 (55)	10 (50)	10 (50)
ІМТ (кг/м ²), M ± m	19,1 ± 0,5	20,44 ± 0,50	20,38 ± 0,40	19,40 ± 0,64

Дослідження вмісту в сироватці крові гомоцистеїну проводилося за допомогою імуноферментного аналізу з використанням набору «Homocysteine» (EIA, Велика Британія). Вміст у сироватці крові рівня нітротирозину визначався за допомогою набору «Nitrotyrosine» (ELISA, Нідерланди). Імуноферментний аналіз показників проводився на базі Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ (керівник — д.мед.н., професор Абрамов А.В., свідоцтво про технічну компетентність № 033/18, видане 26 грудня 2018 р., чинне до 25 грудня 2023 р.). Рівень креатинфосфокінази визначався в сироватці крові за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора «Mindray BS-200» (Китай) з використанням встановлених стандартних діагностичних і контрольних матеріалів.

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою пакета статистичних програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc. № JPZ8041382130ARCN10-J). Перевірка нормальності проводилась за тестом асиметрії Шапіро — Уїлка. При нормальному розподілі показників у вибірці дані наведені у вигляді середнього арифметичного та стандартної помилки середнього ($M \pm m$) з використанням t-критерія Стьюдента. При розподілі показників за законом, відмінним від нормального, результати наведені медіаною (Me) та нижнім і верхнім квантилем (Q_{25} ; Q_{75}) із використанням U-критерія Манна — Уїтні. Кореляційні зв'язки оцінювали за ранговим коефіцієнтом Спірмена. Різниця досліджуваних критеріїв між групами вважалась статистично вірогідною при $p < 0,05$.

При плануванні дослідження було отримано дозвіл регіональної комісії з питань біоетики Запорізького державного медичного університету. Усі процедури, проведені в дослідженнях за участю дітей, відповідали етичним стандартам інституційного й національного комітету з досліджень і Гельсінській декларації 1964 року та її пізнішим поправкам або порівнянним етичним стандартам. Інформована згода була отримана від кожного з учасників, включених у дослідження, та їх офіційних опікунів.

Результати

За результатами проведеного дослідження встановлено, що в динаміці перебігу ЦДІ у дітей відбувалось зниження маси скелетної мускулатури (табл. 3).

Про це свідчило вірогідне зниження показника ІСМ у 2-й та 3-й групі порівняно з показником контрольної групи ($p < 0,05$). Встановлено, що зниження маси скелетної мускулатури відбувалось за рахунок зменшення товщини м'язів, що підтверджувалося даними проведеної ультразвукової діагностики. Найбільш суттєві зміни було встановлено в групі дітей з тривалістю захворювання понад 5 років, у яких СТМ зменшувалась на 12 % відносно показника контрольної групи ($p < 0,05$).

Поряд зі змінами товщини скелетних м'язів у хворих на цукровий діабет в динаміці захворювання спостерігалися зміни їх архітектоники. Слід відмітити, що перші зміни архітектури скелетних м'язів у дітей відмічалися вже на першому році захворювання на цукровий діабет і характеризувались підвищенням ехогенності окремих м'язових пучків внаслідок підвищення щільності м'яза та збільшення кількості перимізієвих перетинок. У пацієнтів 2-ї групи разом із підвищенням рівня ехогенності м'язової тканини спостерігалось зменшення гомогенності м'язів та поява неоднорідності їх внутрішньої структури за рахунок змін з боку візуалізації епімізію. Найбільш суттєві структурні зміни в скелетних м'язах спостерігалися у хворих з тривалістю ЦДІ понад 5 років, у яких разом із вищезначеними змінами порушувалась впорядкованість розташування внутрішньом'язових сполучнотканинних прошарків і втрачалась характерна посмугованість м'язів як наслідок деструктурованості [15].

Враховуючи, що креатинфосфокіназа вважається одним із поширених маркерів наявності мікрошкоджень м'язів [16], ми дослідили вміст даного ферменту у дітей, хворих на цукровий діабет (табл. 4).

В результаті проведеного дослідження було виявлено вірогідно високий рівень креатинфосфокінази серед дітей з тривалістю перебігу ЦДІ до 1 року, активність якої була в 1,6 раза вище, ніж в контрольній групі

Таблиця 2. Рівень глікемічного контролю у дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від тривалості захворювання, n (%)

Рівень глікемічного контролю	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 20)	Група 3 (n = 20)
Ідеальний/оптимальний	6 (30)	4 (20)	1 (5)
Субоптимальний	4 (20)	8 (40)	5 (25)
З високим ризиком для життя	10 (50)	8 (40)	14 (70)

Таблиця 3. Показники індексу скелетної мускулатури та сумарної товщини досліджуваних м'язових груп у дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від тривалості захворювання, $M \pm m$

Показник	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 20)	Група 3 (n = 20)	Контрольна група (n = 20)
Індекс скелетної мускулатури	80,95 ± 1,65	77,56 ± 1,15*	77,34 ± 1,17*	81,22 ± 1,23
Сумарна товщина досліджуваних м'язових груп, см	6,39 ± 0,22	6,61 ± 0,18	6,23 ± 0,21*	7,04 ± 0,27

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з показником контрольної групи.

($p < 0,05$). В подальшому в динаміці захворювання відмічалось помірне зниження активності креатинфосфокінази. Проте її вміст в сироватці крові дітей 3-ї групи був статистично вищим порівняно за аналогічний показник групи контролю. На нашу думку, це може бути пов'язано з формуванням хронічного неспецифічного запалення в м'язовій тканині низької інтенсивності, що підтримує її ураження, яке розвивається в умовах хронічної гіперглікемії, обумовленої ЦДІ [17].

З огляду на те, що наслідком хронічного місцевого м'язового запалення може виступати системне запалення та оксидативний стрес [18], нами було вивчено рівень гомоцистеїну у сироватці крові як одного з маркерів його розвитку. Встановлено, що у дітей, хворих на цукровий діабет, 1-ї та 2-ї групи рівень гомоцистеїну статистично не відрізнявся від показників групи контролю, в той час як при тривалості перебігу ЦДІ понад 5 років вміст гомоцистеїну в сироватці крові вірогідно перевищував рівень даного показника як в контрольній групі, так і в групах дітей з меншою тривалістю ЦДІ (табл. 4). Збільшення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові у хворих на ЦДІ супроводжувалося зменшенням м'язового компонента, що підтверджувалося встановленим зворотним кореляційним зв'язком рівня гомоцистеїну з індексом скелетної мускулатури ($r = -0,39$, $p < 0,05$) та показником сумарної товщини м'язів ($r = -0,45$, $p < 0,05$).

Визначення концентрації нітротирозину в сироватці крові як маркера пероксинітрит-опосередкованого окиснювального пошкодження тканин показало, що зміни його рівня мали різнонаправлений характер залежно від тривалості перебігу ЦДІ. Неочікуваними виявилися результати, які були отримані нами в 1-й та 2-й групі пацієнтів, у яких вміст нітротирозину виявився в 17 та 7,5 рази відповідно нижчим за його показники в контрольній групі ($p < 0,01$). В той же час у групі пацієнтів з тривалістю перебігу ЦДІ понад 5 років рівень нітротирозину був в 1,4 рази вищим, ніж аналогічний показник контрольної групи (табл. 4). Слід відзначити, що найвищі значення нітротирозину спостерігалися у пацієнтів з високою активністю креатинфосфокінази ($r = +0,45$, $p < 0,05$) та гіпергомоцистеїнемією ($r = +0,57$, $p < 0,05$), що супроводжувалося зменшенням ICM ($r = -0,35$, $p < 0,05$) й сумарної товщини м'язів ($r = -0,48$, $p < 0,05$) та порушенням архітектури скелетних м'язів, що може вказувати на формування діабетичної міопатії.

Беручи до уваги роль гіперглікемії в розвитку низькоінтенсивного хронічного запалення та окиснювального стресу, а також неоднорідність пацієнтів за рівнем глікемічного контролю у групах спостереження, ми проаналізували рівень креатинфосфокінази, гомоцистеїну та нітротирозину у дітей, хворих на ЦДІ, залежно від рівня глікемічного контролю (рис. 1).

За результатами проведеного аналізу було встановлено, що у пацієнтів з оптимальним глікемічним контролем рівень креатинфосфокінази в сироватці крові не мав статистичної відмінності від показників контрольної групи і становив 72,07 (49,82; 82,78) U/l проти 60,74 (41,45; 86,14) U/l відповідно ($p > 0,05$). В той же час при погіршенні глікемічного контролю у хворих на цукровий діабет спостерігалось збільшення активності креатинфосфокінази, рівень якої становив

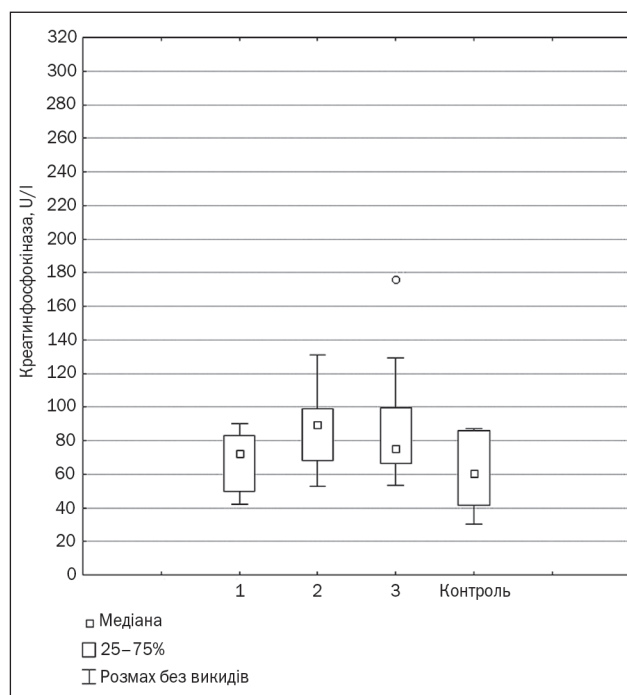


Рисунок 1. Рівень креатинфосфокінази в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від рівня глікемічного контролю: 1 – група пацієнтів з ідеальним та оптимальним глікемічним контролем; 2 – група пацієнтів із субоптимальним глікемічним контролем; 3 – група пацієнтів із глікемічним контролем з високим ризиком для життя

Таблиця 4. Вміст креатинфосфокінази, гомоцистеїну та нітротирозину в сироватці крові у дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від тривалості перебігу захворювання (Me (Q25; Q75))

Показник	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 20)	Група 3 (n = 20)	Контрольна група (n = 20)
Креатинфосфокіназа, U/l	98,96# (57,42; 164,5)	73,81 (65,56; 86,72)	84,81# (67,99; 99,51)	60,74 (41,45; 86,14)
Гомоцистеїн, мкмоль/л	17,00 (15,75; 18,00)	11,25 (9,00; 14,00)	21,5*.# (14,75; 58,75)	13,25 (10,00; 16,50)
Нітротирозин, нмоль/л	1,75# (1,50; 8,00)	3,95# (1,55; 19,50)	40,25#.*.† (25,00; 54,00)	29,50 (25,00; 32,00)

Примітки: † – $p < 0,05$ порівняно з показником групи 1; * – $p < 0,05$ порівняно з показником групи 2; # – $p < 0,05$ порівняно з показником контрольної групи.

89,64 (68,29; 98,74) U/l у пацієнтів 2-ї групи та 75,55 (66,29; 99,77) U/l — у пацієнтів 3-ї групи ($p < 0,05$). Також нами отримано позитивний кореляційний зв'язок між вмістом креатинфосфокінази та рівнем ранкової глюкози в сироватці крові ($r = +0,50$, $p < 0,05$).

Поряд зі змінами креатинфосфокінази нами було виявлено статистично значуще підвищення показників рівня гомоцистеїну серед дітей, у яких спостерігався глікемічний контроль з високим ризиком для життя — 17,75 (15,50; 23,00) мкмоль/л, проти показника 13,25 (10,00; 16,50) мкмоль/л контрольної групи, $p < 0,05$ (рис. 2).

У той же час у дітей з ідеальним/оптимальним та субоптимальним рівнем глікемічного контролю вміст гомоцистеїну становив відповідно 16,5 (12,50; 17,50) мкмоль/л та 16,0 (12,5; 19,00) мкмоль/л і статистично не відрізнявся від його рівня в контрольній групі ($p > 0,05$).

Аналіз вмісту нітротирозину виявив його вірогідне зниження майже в 20 разів серед дітей, у яких спостерігався оптимальний рівень глікемічного контролю (1,55 (1,5; 1,7) нмоль/л) порівняно з контрольною групою (29,50 (25,00; 32,00) нмоль/л; $p < 0,05$). В подальшому при погіршенні стану глікемічного контролю відмічалось підвищення рівня нітротирозину в сироватці крові з 6,00 (1,9; 19,00) нмоль/л у пацієнтів із субоптимальним глікемічним контролем до 26,00 (16,50; 46,50) нмоль/л при глікемічному контролі з високим ризиком для життя (рис. 3).

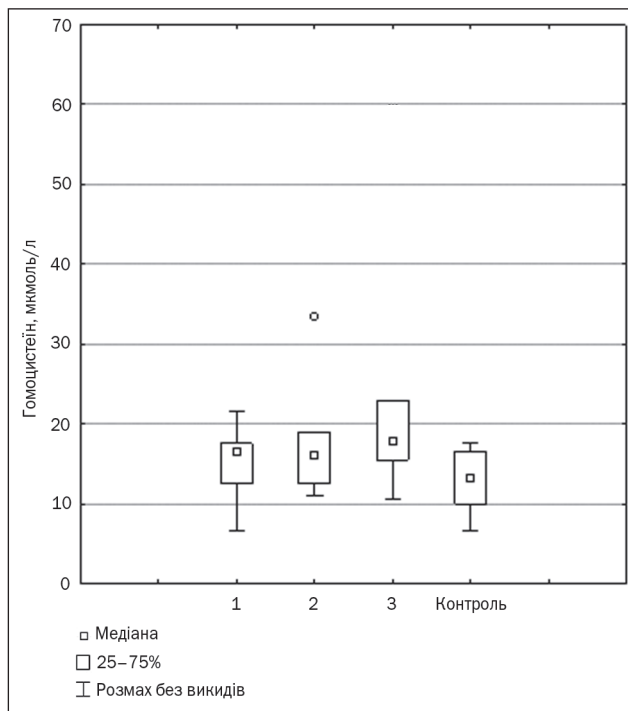


Рисунок 2. Рівень гомоцистеїну в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від рівня глікемічного контролю: 1 — група пацієнтів з ідеальним та оптимальним глікемічним контролем; 2 — група пацієнтів із субоптимальним глікемічним контролем; 3 — група пацієнтів із глікемічним контролем з високим ризиком для життя

Обговорення

Таким чином, отримані дані демонструють, що гіперглікемія, яка розвивається у дітей, хворих на ЦД1, призводить до значного окиснювального стресу, про що свідчить збільшення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові, та викликає ураження скелетних м'язів, що підтверджується високими рівнями креатинфосфокінази в сироватці крові. Наслідком підвищення гомоцистеїну може бути збільшення концентрації активних форм кисню, які можуть призвести до розвитку запалення як місцевого, так і системного, що призводить до ураження м'язів та зниження їх регенераторної здібності [19]. Також маркером окиснювального стресу виступає 3-нітротирозин, який є індикатором продукції активних форм азоту [20]. Можна припустити, що низькі рівні нітротирозину в дебюті цукрового діабету пов'язані з посиленням синтезом антиоксидантів, що стримує розвиток нітрозативного стресу за рахунок гальмування окиснення молекул оксиду азоту [21, 22]. Також у низці досліджень було показано, що синтез нітротирозину певний час може пригнічувати гомоцистеїн за рахунок зниження вивільнення оксиду азоту [23]. Отримані нами результати узгоджуються з даними досліджень Г.І. Азізової із співавт. (2014), в якому було встановлено низький рівень оксиду азоту та нітротирозину при компенсації цукрового діабету 2-го типу та підвищення інтенсивності окиснювального стресу при декомпенсації захворювання [24]. В той же час довготривала гіпергомоцистеїнемія на фоні дії постійної гі-

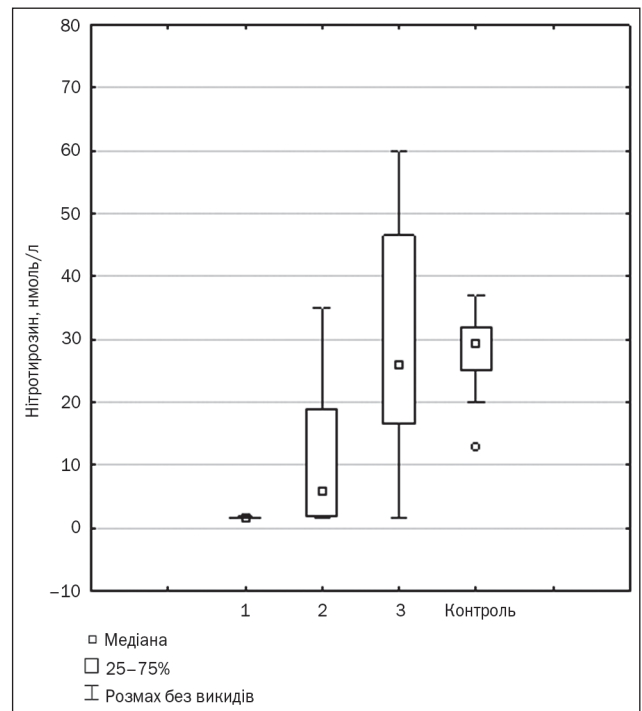


Рисунок 3. Рівень нітротирозину в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від рівня глікемічного контролю: 1 — група пацієнтів з ідеальним та оптимальним глікемічним контролем; 2 — група пацієнтів із субоптимальним глікемічним контролем; 3 — група пацієнтів із глікемічним контролем з високим ризиком для життя

перглікемії призводить, з одного боку, до порушення балансу між продукцією та детоксикацією активних форм кисню з подальшим виснаження антиоксидантної системи [25], а з іншого — до зниження біодоступності оксиду азоту, накопичення його активних форм, що призводить до гіперпродукції пероксинітриду та нітротирозину [26]. В свою чергу, зниження біодоступності оксиду азоту, який регулює кровотік в м'язах, призводить до пошкодження м'язової тканини за рахунок ішемії, формування хронічного неспецифічного запалення, порушення утилізації глюкози скелетними м'язами та посилення гіперглікемії [19]. Таким чином, формується замкнуте коло.

Висновки

1. У дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, відмічалось прогресивне підвищення активності креатинфосфокінази з 1-го року захворювання, що свідчить про раннє ураження м'язової тканини.

2. Однією з причин ураження скелетних м'язів у дітей, хворих на цукровий діабет, виступають оксидативний і нітрозативний стреси, які посилювались при незадовільному глікемічному контролі.

3. Підвищення концентрації нітротирозину в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет, може вказувати на формування діабетичної міопатії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

- Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, et al. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018 Sep;41(9):2026-2044. doi:10.2337/dci18-0023.
- Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov;157:107842. doi:10.1016/j.diabres.2019.107842.
- Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, et al. Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Dec 1;102(12):4343-4410. doi:10.1210/je.2017-01922.
- Ivanov VV, Shakhristova EV, Stepovaya EA, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of type 1 diabetes: the role of adipocyte xanthine oxidase. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):134-143. doi:10.20538/1682-0363-2017-4-134-143. (in Russian).
- Martin C, Kroghvold L, Farik S, et al. An immunohistochemical study of nitrotyrosine expression in pancreatic islets of cases with increasing duration of type 1 diabetes and without diabetes. *Histochem Cell Biol*. 2017 May;147(5):605-623. doi:10.1007/s00418-016-1533-5.
- Feng Y, Shan MQ, Bo L, Zhang XY, Hu J. Association of homocysteine with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Aug 15;8(8):12529-12538.
- Coleman SK, Rebalka IA, D'Souza DM, Hawke TJ. Skeletal muscle as a therapeutic target for delaying type 1 diabetic complications. *World J Diabetes*. 2015 Dec 10;6(17):1323-1336. doi:10.4239/wjd.v6.i17.1323.
- Bykov IM, Ivchenko LG, Domenyuk DA, Kostyukova NYu, Storozhuk AP, Ilijev DM. Features of free radical oxidation and antioxidant protection in children with sugar diabetes of the first type. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2017;24(4):27-38. doi:10.25207/1608-6228-2017-24-4-27-38. (in Russian).
- Suprun EV, Tereshenko SV. The role of endothelial dysfunction in the formation of complications of diabetes mellitus and the prospects for its correction by the receptor antagonist interleukin-1. *Bulletin of Scientific Research*. 2017;(2):5-12. doi:10.11603/2415-8798.2017.2.7612. (in Russian).
- Kusters YH, Barrett EJ. Muscle microvasculature's structural and functional specializations facilitate muscle metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016 Mar 15;310(6):E379-387. doi:10.1152/ajpendo.00443.2015.
- Krause MP, Riddell MC, Hawke TJ. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms. *Pediatr Diabetes*. 2011 Jun;12(4 Pt 1):345-364. doi:10.1111/j.1399-5448.2010.00699.x.
- Peters AM, Snelling HLR, Glass DM, Bird NJ. Estimation of Lean Body Mass in Children. *Survey of Anesthesiology*. 2012;56(1):26-27. doi: 10.1097/01.SA.0000410700.55371.0F.
- Boer P. Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in humans. *Am J Physiol*. 1984 Oct;247(4 Pt 2):F632-636. doi:10.1152/ajprenal.1984.247.4.F632.
- Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002 May;50(5):889-896. doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x.
- Pashkova OE, Chudova NI, Stoiak HV. Irizin as a marker of diabetic myopathy in children with diabetes type 1. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020;(71):49-57. doi:10.21856/J-Pep.2020.1.07.
- Gunina LM, Dmitriev AV. Formation of an algorithm for diagnosing syndromes of exercise-induced muscle damage and delayed onset of muscle soreness in athletes. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. 2020;5(26):414-425. doi:10.26693/jmbs05.04.414. (in Russian).
- Perandini LA, Chimin P, Lutkemeyer DDS, Cmara NOS. Chronic inflammation in skeletal muscle impairs satellite cells function during regeneration: can physical exercise restore the satellite cell niche? *FEBS J*. 2018 Jun;285(11):1973-1984. doi:10.1111/febs.14417.
- Sun Z, Yan B, Yu WY, et al. Viteixin attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity in rats via the suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis and the activation of FOXO3a. *Exp Ther Med*. 2016 Sep;12(3):1879-1884. doi:10.3892/etm.2016.3518.
- Veeranki S, Tyagi SC. Defective homocysteine metabolism: potential implications for skeletal muscle malfunction. *Int J Mol Sci*. 2013 Jul 18;14(7):15074-15091. doi:10.3390/ijms140715074.
- Chernikov AA, Severina AS, Shamhalova MSh, Shestakova MV. The role of "metabolic memory" mechanisms in the development and progression of vascular complications of diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(2):126-134. doi:10.14341/7674. (in Russian).
- Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr J*. 2016 Jul 25;15(1):71. doi:10.1186/s12937-016-0186-5.

22. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem.* 2015 Jun 5;97:55–74. doi:10.1016/j.ejmech.2015.04.040.

23. Zhang X, Li H, Jin H, Ebin Z, Brodsky S, Goligorsky MS. Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000 Oct;279(4):F671–678. doi:10.1152/ajprenal.2000.279.4.F671.

24. Azizova G, Dadashova A, Amirova M. Biomarkers of oxidative stress and the state of antioxidant system in the present of type 2 diabetes mellitus. *Universum: Medicine and Pharmacology.* 2014;(7):1–9. (in Russian).

25. Sirdah MM. Protective and therapeutic effectiveness of taurine in diabetes mellitus: a rationale for antioxidant supple-

mentation. *Diabetes Metab Syndr.* 2015 Jan-Mar;9(1):55–64. doi:10.1016/j.dsx.2014.05.001.

26. Dong Y, Sun Q, Liu T, et al. Nitrate Stress Participates in Endothelial Progenitor Cell Injury in Hyperhomocysteinemia. *PLoS One.* 2016 Jul 8;11(7):e0158672. doi:10.1371/journal.pone.0158672.

Отримано/Received 26.11.2020

Рецензовано/Revised 04.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.12.2020 ■

Information about authors

O.Ye. Pashkova, MD, Professor at the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3935-5103>
N.I. Chudova, Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5641-1843>

O.Ye. Pashkova, N.I. Chudova

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Oxidative stress as a risk factor for diabetic myopathy in children

Abstract. Background. The purpose was to determine the pathogenetic role of oxidative stress in the development of diabetic myopathy in children with diabetes mellitus. **Materials and methods.** The study included 60 children with type 1 diabetes mellitus (DM1), aged 11 to 17 years. Group 1 included 20 patients with a duration of disease less than 1 year. Group 2 consisted of 20 patients with a duration of diabetes from 1 to 5 years. Group 3 was formed of 20 kids with the duration of diabetes over 5 years. The control group consisted of 20 apparently healthy children. All children underwent the skeletal muscle index determination, ultrasound examination of skeletal muscles, and determination of the level of creatine phosphokinase, homocysteine, and nitrotyrosine in the blood serum. **Results.** According to the conducted ultrasound diagnostics, the DM1 children were found to present a decrease in the mass of skeletal muscles due to a reduced muscle thickness in the dynamics of the disease. It was proved that hyperglycemia in children with DM1 resulted in the significant oxidative stress confirmed by an increase in the blood serum

content of homocysteine and nitrotyrosine, and damage to skeletal muscles, which was confirmed by high blood serum levels of creatine phosphokinase, started from 1 year of illness. Significant changes were found in group 3 of children, where high values of homocysteine and nitrotyrosine were determined in comparison with both the control and group 1 of the study ($p < 0.05$). An inverse correlation was found between the levels of homocysteine, nitrotyrosine, and the skeletal muscle index, respectively ($r = -0.39$ ($p < 0.05$); $r = -0.35$ ($p < 0.05$)), and the dependence of these indicators on the state of glycemic control. **Conclusions.** There is a progressively increased activity of creatine phosphokinase from 1 year of DM1, which indicated early damage to the muscle tissue in children with type 1 diabetes mellitus. One of the causes of skeletal muscle damage and the formation of diabetic myopathy in diabetic children is oxidative stress, which increased with poor glycemic control.

Keywords: children; diabetes mellitus; homocysteine; nitrotyrosine; myopathy

Пашкова Е.Е., Чудова Н.И.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Окислительный стресс как фактор риска развития диабетической миопатии у детей

Резюме. Цель: определение патогенетической роли окислительного стресса в развитии диабетической миопатии у детей, больных сахарным диабетом. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 60 детей, больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1), в возрасте от 11 до 17 лет. В 1-ю группу вошло 20 пациентов с длительностью заболевания до 1 года; во 2-ю группу — 20 пациентов с течением заболевания от 1 до 5 лет; в 3-ю группу было включено 20 пациентов с течением заболевания 5 лет и более. Группу контроля составили 20 условно здоровых детей. Всем детям проводилось измерение индекса скелетной мускулатуры, ультразвуковое исследование скелетных мышц и определение уровня креатинфосфокиназы, гомоцистеина и нитротирозина в сыворотке крови. **Результаты.** По данным проведенной ультразвуковой диагностики установлено, что у детей, больных СД1, в динамике заболевания происходило снижение массы скелетной мускулатуры за счет уменьшения толщины мышц. Доказано, что гипергликемия у детей, больных СД1, приводила к значительному окислительному стрессу, о чем свидетельствовало увеличение содержания гомоцистеина и нитротирозина в сыворотке крови, и пора-

жению скелетных мышц, которое подтверждалось высокими уровнями креатинфосфокиназы в сыворотке крови начиная с 1-го года заболевания. Существенные изменения были установлены в 3-й группе детей, у которых определялись высокие значения гомоцистеина и нитротирозина по сравнению как с контрольной, так и с 1-й группой исследования ($p < 0,05$). Установлена обратная корреляционная связь между уровнями гомоцистеина, нитротирозина и индексом скелетной мускулатуры (соответственно $r = -0,39$ ($p < 0,05$); $r = -0,35$ ($p < 0,05$)) и зависимость данных показателей от состояния гликемического контроля. **Выводы.** У детей, больных сахарным диабетом 1-го типа, отмечалось прогрессивное повышение активности креатинфосфокиназы с 1-го года заболевания, что свидетельствует о раннем поражении мышечной ткани. Одной из причин поражения скелетных мышц и формирования диабетической миопатии у детей, больных сахарным диабетом, выступает окислительный стресс, который усиливался при неудовлетворительном гликемическом контроле.

Ключевые слова: дети; сахарный диабет; гомоцистеин; нитротирозин; миопатия