УДК 616.9-056.7-0532; 511-018.84

Л.Г. Кирилова, О.О. Юзва, О.О. Мірошников

Особливості обміну омега-3/омега-6 жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 2(90): 31-38; doi 10.15574/PP.2022.90.31

For citation: Kyrylova LG, Yuzva OO, Miroshnikov OO. (2022). Features of omega-3/omega-6 fatty acid metabolism in children with epileptic encephalopathies and autism spectrum disorders. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(90): 31-38. doi 10.15574/PP.2022.90.31

Мета — дослідити рівні жирних кислот сироватки крові дітей з розладами аутистичного спектра (РАС); порівняти їх залежно від клінічного перебігу захворювання та даних електроенцефалографії (ЕЕГ).

Матеріали та методи. Обстежено 101 дитину віком 2–6 років (середній вік — 4,02±0,95 року) з клінічними проявами РАС, яка перебувала на лікуванні у відділенні психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Відповідно до клінічних особливостей перебігу епілептичних енцефалопатій та РАС, даних ЕЕГ сформовано три групи: 1-ша — 35 дітей з клінічними проявами РАС, але без епілептичних нападів та епілептиформних змін на ЕЕГ; 2-га — 32 дитини з когнітивною дезінтеграцією, тобто клінічними проявами РАС, у яких не відмічено або відмічено одноразово в анамнезі епілептичні напади, але з епілептиформними змінами на ЕЕГ; 3-тя — 34 дитини з клінічними проявами РАС, у яких відмічено епілептичні напади з епілептиформними змінами на ЕЕГ. У всіх дітей визначено рівень поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) крові методом газорідинної хроматографії.

Результати. Під час аналізу показників концентрації ПНЖК виявлено, що в сироватці крові відмічається достовірно низький рівень омега-3 та насичення омега-6 в усіх групах дітей. При оцінці показників концентрації основних метаболітів ессенціальних жирних кислот спостерігається дисбаланс за рахунок дефіциту ессенціальної ліноленової кислоти та її метаболіту — докозапентаєнової кислоти, особливо в дітей з РАС та епілептиформними змінами на ЕЕГ (2-га група), ($p<0,01$). Серед омега-6 ПНЖК відмічається високий вміст ессенціальної лінолевої кислоти та її метаболіту — арахідонової кислоти, що і зумовлює сумарний надлишок цієї групи ПНЖК, більш виражений у 1 і 2-й групах.

Індекс ненасиченості жирних кислот (ІНН) у дітей 1-ї групи становив 10,1; у дітей 2-ї групи — 9,8, а в дітей 3-ї групи — 9,3. Отримані результати оцінки ІНН відображають нижчий рівень ІНН у дітей 3-ї групи, в яких є прояви РАС та епілептичні напади, порівняно з іншими групами ($p<0,05$, $r=0,99$).

Висновки. Отримані дані є достовірним підтвердженням того, що в дітей з РАС, епілептичними судомами та епілептиформними змінами на ЕЕГ спостерігаються вищі показники омега-6 ПНЖК та арахідонової кислоти і дефіцит омега-3 ПНЖК та докозагексаєнової кислоти. Найбільш виражений дисбаланс відмічається як у співвідношеннях омега-6 / омега-3, так і арахідонової / докозагексаєнової кислот у групі дітей з РАС та епілептиформними змінами на ЕЕГ. Ці результати можуть бути підтвердженням теорії щодо зміни властивостей фосфоліпідної мембрани та іонних каналів нервових клітин і потребують подальшого дослідження із залученням електронної мікроскопії.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: розлади аутистичного спектра, епілептичні напади, ессенціальні жирні кислоти, мононенасичені жирні кислоти, ненасичені жирні кислоти, індекс ненасиченості жирних кислот.

Features of omega-3/omega-6 fatty acid metabolism in children with epileptic encephalopathies and autism spectrum disorders

L.G. Kyrylova, O.O. Yuzva, O.O. Miroshnikov

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to study the level of the serum fatty acids in children with autism spectrum disorders (ASD); to compare omega-6/omega-3 ratio depending of the clinical manifestation epileptic encephalopathy (EE) and ASD and electroencephalography data (EEG).

Results. Indicators of fatty acid concentration indicate that the serum of children showed a significantly low level of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) and saturation of omega-6 po PUFA in all groups of children. The level of concentration of the main metabolites of essential fatty acids reflects the imbalance due to deficiency of essential linolenic acid and its metabolite — docosapentaenoic acid, especially in children with ASD and epileptiform changes in the EEG (group 2), ($p<0.01$). Among the omega-6 PUFA found a high content of essential linoleic acid and its metabolite — arachidonic acid, which causes the total excess of this group of PUFA, more pronounced in the groups 1 and 2.

The level of index of unsaturated fatty acids in children from the group 1 was 10.1, in children from the group 2 — 9.8, and in the group 3 — 9.3. The obtained results of the assessment of the unsaturation index reflect the lower level of index of unsaturated fatty acids in children of the group 3 who have manifestations of ASD and epileptic seizures compared to other groups ($p<0.05$, $r=0.99$).

Conclusions. The data is a reliable evidence that children with ASD, epileptic seizures and epileptiform changes in the EEG have higher levels of omega-6 PUFA and arachidonic acid and omega-3 and docosahexaenoic acid deficiency. The most pronounced imbalance in both the ratio of omega-6 / omega-3 and arachidonic acid / docosahexaenoic acid in the group of children with ASD and epileptiform changes in the EEG. These results may support the theory of changes in the properties of the phospholipid membrane and ion channels of nerve cells and require further study using electron microscopy.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: autism spectrum disorders, epileptic seizures, essential fatty acids, monounsaturated fatty acids, unsaturated fatty acids, fatty acid unsaturation index.

У сучасному суспільстві протягом останнього десятиліття зросла кількість хворих із розладами аутистичного спектра (РАС), що викликає занепокоєння серед багатьох фахівців. Зокрема, поширеність РАС серед дітей США зросла з 8,08 випадку на 1000 дітей у 2004 р. до 20,53 випадку на 1000 дітей у 2014 р., що становить близько 2% дитячого населення [11]. Більшість науковців пояснюють таке зростання поліпшенням діагностики, зокрема, уточненням і розширенням існуючих діагностичних критеріїв захворювання та збільшенням обізнаності медичних працівників, педагогів та батьків щодо проявів РАС [4]. Останніми роками підходи до РАС змінилися в бік визначення цього захворювання як гетерогенної групи порушень розвитку нервової системи, які мають різноманітну етіологію, але характеризуються загальним комплексом симптомів, пов'язаних із порушеннями соціальної взаємодії, комунікації та поведінки (зокрема, стереотипність і обмеженість дій або інтересів) [1].

Взаємозв'язок РАС та епілепсії в дітей є предметом пильної уваги та дискусії відомих дослідників у галузі психоневрології дитячого віку. Останні дані підтверджують факт невизначеності стосовно того, що є основним захворюванням, а що коморбідним станом. Зокрема, питання щодо коморбідності епілепсії при РАС залишається відкритим серед спеціалістів із психоневрології дитячого віку [9,17,33]. В останній класифікації DSM-V терміни «первазивні розлади розвитку» (PDD) і «розлади аутистичного спектра» (ASD) вживаються як синоніми та описують гетерогенну групу порушень розвитку нервової системи, які мають різноманітну етіологію, але характеризуються спільними симптомами, пов'язаними з порушеннями соціальної взаємодії, спілкування і поведінки (зокрема, стереотипність дій або інтересів) [1,3]. Спеціалісти задаються запитанням: «Розлади аутистичного спектра — це хвороба як нозологічна одиниця чи синдром або прояв іншої хвороби?» [15].

Прояви РАС у дітей з епілептичними нападами зустрічаються досить часто. У діагностиці епілептичних енцефалопатій виділяють два типи: I тип виникає в дітей з епілептичними синдромами, при яких розлади когнітивної сфери, інтелекту, мовлення і поведінки з аутистикоподібними проявами формуються внаслідок частих епілептичних нападів; II тип характеризується психічними і соціальними порушеннями, у тому числі РАС, за відсутності епілептичних нападів. II тип епілептичних енцефалопатій визначається як когнітивна епілептиформна дезінтеграція — синдром набутих порушень вищих психічних функцій у дітей, асоційований з епілептиформною активністю на ЕЕГ за відсутності в них епілептичних нападів або з поодинокими нападами в анамнезі [24,25].

Слід зазначити, що можливим є III тип енцефалопатій з РАС, зокрема, генетично детерміновані з нерозпізнаними нападами або безсудомними формами. Зокрема, ми у своїй практиці неодноразово зустрічали дітей з регресивним перебігом РАС, у яких батьки та медичний персонал або не відмічали нападів, або не надавали їм уваги. Під час огляду встановлено, що в дитини мають місце такі напади, як абсанси. Це спостереження наводить на думку стосовно необхідності детального вивчення анамнезу та опитування батьків дітей з РАС.

Патофізіологічні зміни, які зумовлюють поєднання РАС та епілепсії в дітей, недостатньо зрозумілі. На сьогодні обидва розлади вважаються наслідком порушеного функціонування нейрональних систем та іонних каналів [2,10].

Мета дослідження — визначити ліпідний спектр сироватки крові дітей з РАС; порівняти отримані показники залежно від клінічного перебігу захворювання та даних електроенцефалографії (ЕЕГ).

Матеріали та методи дослідження

В основу роботи покладено результати обстеження, лікування та динамічного спостереження 121 дитини, батьки якої звернулися по медичну допомогу з приводу затримки або регресу психо-мовленнєвого розвитку, порушень комунікації, соціальної взаємодії та поведінки, епілептичними нападами або змінами на ЕЕГ епілептиформного характеру протягом 2019–2021 рр. Обстеження усіх пацієнтів проведено за умови підписання батьками інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики та деонтології та норм Гельсінської декларації (2004) «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Конвенції Ради Європи про захист прав та гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини: конвенції про біомедицину. Обстеження та лікування дітей проведено на базі відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Критерії залучення до дослідження: згода батьків пацієнта на участь у дослідженні; вік дитини від 2 до 6 років включно; наявність у дитини затримки або регресу розвитку психо-мовленнєвих навичок, порушень комунікації, соціальних функцій та поведінки; наявність або відсутність епілептичних нападів або епілептиформних змін на ЕЕГ.

Критерії вилучення: відсутність згоди батьків пацієнта на участь у дослідженні; вік до 24 міс або понад 6 років; розумова відсталість без ознак РАС; синдром Аспергера; наявність сенсорних порушень (глухота, амавроз); наявність вродженої вади розвитку або прогресуючого захворювання нервової системи, що підтверджена методами нейровізуалізації або генетичного тестування; участь дитини в інших дослідженнях.

Сформовано три групи пацієнтів, які різнилися між собою залежно від клінічних проявів і змін на ЕЕГ.

Обстежених пацієнтів з епілептичною енцефалопатією та проявами РАС поділено на три групи:

а) 1-ша група — хворі діти з клінічними проявами РАС, але без епілептичних нападів та епілептиформних змін на ЕЕГ (n=35);

б) 2-га група — хворі діти з когнітивною дезінтеграцією, тобто з клінічними проявами РАС, у яких не відмічено або відмічено одноразово в анамнезі епілептичні напади, але з епілептиформними змінами на ЕЕГ (n=32);

в) 3-тя група — хворі діти з клінічними проявами РАС, епілептичними нападами та епілептиформними змінами на ЕЕГ (n=34);

Для оцінки рівня дисбалансу жирних кислот використано аналіз індексу ненасиченості (ІНН) жирних кислот. ІНН жирних кислот, або індекс подвійних зв'язків вважається інтегральним показником, який відображує насиченість клітинної мембрани омега-3 та омега-6 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК). Він може відображати рідинність клітинної мембрани. Використання показника ІНН значно поширене в кардіології для дослідження кардіоміоцитів при хронічних захворюваннях серця. В неврології, зокрема при епілептичних енцефалопатіях та РАС, ІНН жирних кислот розраховано вперше.

Для оцінки тяжкості проявів РАС, когнітивної недостатності, регресу мовлення та поведінкових навиків використано опитувальну шкалу CARS для всіх дітей, яким встановлено діагноз РАС. Залежно від результатів тестування виділено групи з тяжким і легким перебігом епілептичної енцефалопатії та РАС. У 20 дітей діагностовано затримку психо-мовленнєвого розвитку з когнітивним зниженням, у яких були структурні зміни на магнітно-резонансній томографії або клінічні прояви яких не відповідали критеріям РАС.

Серед дітей з РАС було 60 (63,2±7,1%) хлопчиків і 41 (40,5±5,42%) дівчинка. Відомо, що РАС є більш поширеним серед хлопчиків, отже, отримані нами дані збігаються з даними закордонних досліджень [9].

Дослідження проведено згідно з принципами біоетики та погоджено в локальному етичному комітеті. В обстежених дітей відібрано до 4 мл цільної крові, яку переносили в пробірку та центрифугували протягом 7–10 хв при 3000 об/хв. Відділену від формених елементів сироватку відібрано в стерильну пробірку та заморожено за температури -18–20°С. Далі визначено концентрації жирних кислот крові методом газорідинної хроматографії за методом Блая–Дайєра. Для статистичної обробки отриманих даних використано програму «Excel».

Результати дослідження та їх обговорення

Під час аналізу розподілу за віковим складом усі групи були майже одного віку, середній вік становив 4,02±0,95 року. Серед дітей переважали хлопчики, середнє співвідношення дівчаток до хлопчиків становило 1:3 ($p<0,05$).

Віковий діапазон обстежених дітей обумовлений тим, що батьки звертаються з приводу когнітивних і поведінкових порушень здебільшого після досягнення дитиною 3-річного віку, хоча початок патології припадає на період раннього віку.

Клітинна мембрана нейрона з усіма його іонними каналами забезпечує функціонування нервової системи з формуванням моторних, когнітивних і поведінкових реакцій. Біліпідний фосфоліпідний шар складається з жирних кислот. Найменше порушення співвідношення яких може призвести до порушення функціональної активності як самої клітини, так і іонних каналів, що занурені у фосфоліпідний матрикс. Під час аналізу ліпідного спектра крові обстежених дітей виявлено близько 40 жирних кислот, які належать до таких основних класів: насичені, мононенасичені та полі-

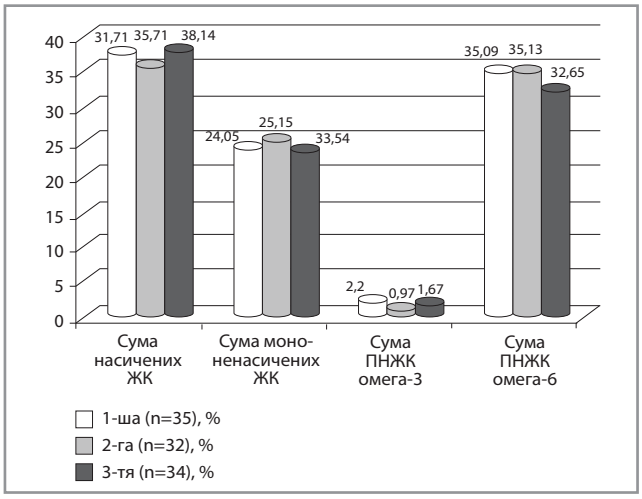


Рис. 1. Розподіл окремих класів жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра

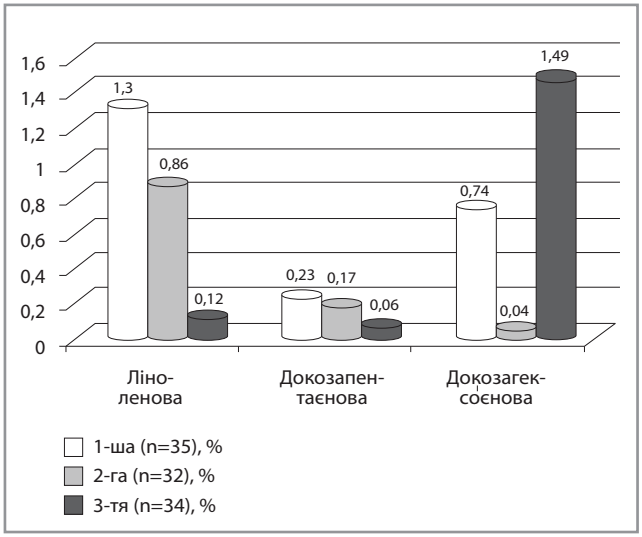


Рис. 2. Співвідношення концентрацій основних омега-3 поліненасичених жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра

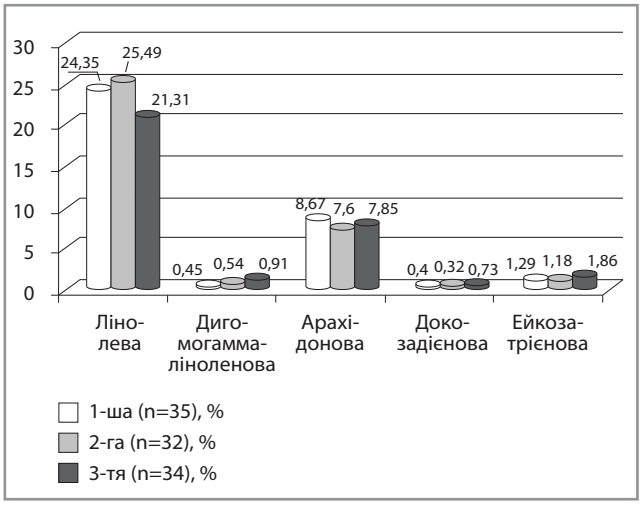


Рис. 3. Співвідношення концентрацій основних омега-6 поліненасичених жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра

ненасичені жирні кислоти. ПНЖК розподілені на омега-3 та омега-6 класи відповідно до ліпідної формули. Показники насичених жирних кислот, відсоткова концентрація яких в аналізі становила менше 0,5%, не враховувалися при обрахунках, і їх загальний вміст не перевищував 10% від загальної суми жирних кислот.

Під час аналізу показників концентрації жирних кислот виявлено, що в сироватці крові відмічався достовірно низький рівень омега-3 ПНЖК і насичення омега-6 ПНЖК в усіх групах дітей.

Дані розподілу окремих класів жирних кислот наведено на рис. 1.

На рис. 1 відображено показники концентрації основних класів жирних кислот. Найбільша частка припадає на насичені жирні кислоти, серед яких основним представником є пальмітинова кислота, та мононенасичені (переважно олеїнова) жирні кислоти. Отримані показники є типовими, оскільки ці жирні кислоти є основним енергетичним субстратом в організмі.

Співвідношення концентрацій ПНЖК викликає більшу увагу, оскільки багато міжнародних досліджень стверджують про дисбаланс у цьому сегменті ліпідного профілю в дітей з РАС [27–29]. Проте аналіз рівня ПНЖК у дітей з РАС, епілептиформними змінами та когнітивною дезінтеграцією раніше не проводили. Для оцінки балансу омега-3 / омега-6 ПНЖК враховано рівні ессенціальних жирних кислот — лінолевої та ліноленової та їх основних метаболітів. Результати порівняння наведено на рис. 2 та 3.

При оцінці показників концентрації основних метаболітів ессенціальних жирних кислот виявлено дисбаланс за рахунок дефіциту ессенціальної ліноленової кислоти та її метаболіту — докозапентаєнової кислоти, особливо в дітей з РАС та епілептиформними змінами на ЕЕГ (2-га група), ($p<0,01$). Також слід звернути увагу на різке зростання в дітей 3-ї групи рівня докозагексаєнової кислоти, що може бути наслідком руйнування клітинної мембрани у зв'язку з руйнівною генералізованою епілептиформною активністю та епілептичними нападами. Серед омега-6 жирних кислот виявлено високий вміст ессенціальної лінолевої кислоти та її метаболіту — арахідонової кислоти, що і зумовлює сумарний надлишок цієї групи ПНЖК, більш виражений у 1 і 2-й групах.

Для оцінки дисбалансу основних ПНЖК також використовують сумарне співвідношен-

ня омега-6 / омега-3 жирних кислот і співвідношення основних метаболітів ессенціальних жирних кислот — арахідонової та докозагексаєнової. Показники співвідношення арахідонової / докозагексаєнової кислот та омега-6 / омега-3 наведено на рис. 4.

Зокрема, співвідношення омега-6 / омега-3 жирних кислот у дітей 1-ї групи становило 15,6, у дітей 2-ї групи — 36,2, а в дітей 3-ї групи — 19,5 ($p<0,002$). Співвідношення основних метаболітів арахідонової / докозагексаєнової кислот у 1-й групі становило 11,7, у 2-й групі — 8,94, у 3-й групі — 5,27 ($p<0,05$). Подібні дані отримані в роботі Mostafa et al., показник арахідонової / докозагексаєнової кислот становив 4,8 у дітей з РАС та 2,5 у контрольній групі ($p<0,01$) [22]. У подібному дослідженні Parletta et al. виявлено, що співвідношення омега-6 / омега-3 жирних кислот становило 14,66 у дітей з РАС та 7,79 у контрольній групі ($p<0,0001$) [27]. У дослідженні Tostes et al. співвідношення арахідонової / докозагексаєнової кислот становило 4,5 у дітей з РАС та 2,4 у контрольній групі ($p<0,001$) [29]. У нормі співвідношення омега-6 / омега-3 при аналізі літературних джерел становило 4:1, максимальне допустиме значення — 9:1. Отримані дані можуть свідчити про надлишок як основних омега-6 ПНЖК, так і їх метаболітів, а також про дефіцит омега-3 ПНЖК в обох групах.

Тобто залежно від тяжкості клінічного перебігу РАС і даних ЕЕГ у дітей відмічено різний ступінь дисбалансу ПНЖК. Найвищі показники співвідношення арахідонової / докозагексаєнової кислот виявлено в дітей 3-ї групи. Отримані дані можуть свідчити про високу активність прозапальних медіаторів і структурні порушення клітинної мембрани, імовірно, як наслідок тривалого епілептоґенезу та функціонування іонних каналів, які вбудовані в ліпідному бішарі.

Для оцінки структурних особливостей клітинної мембрани проаналізовано ІНН жирних кислот, або індекс подвійних зв'язків. Цей індекс розраховують як сумарну еквівалентну концентрацію ненасичених жирних кислот відносно подвійних зв'язків за формулою:

$$\text{ІНН}=\Sigma Pj\times n/100,$$

де Pj — концентрація ненасичених жирних кислот (%);

n — кількість подвійних зв'язків.

На нашу думку, у дітей з РАС, за умови виявлення дисбалансу ПНЖК за рахунок дефіциту омега-3 ПНЖК та надлишку омега-6 ПНЖК,

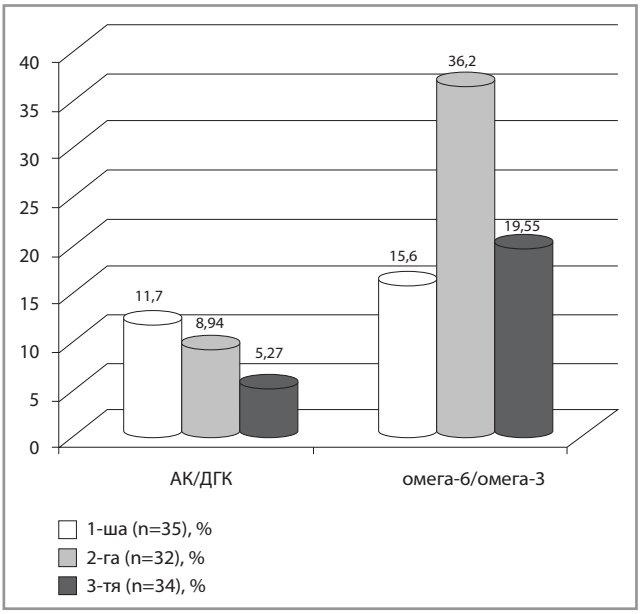


Рис. 4. Співвідношення арахідонової / докозагексаєнової кислот та омега-6 / омега-3 жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра

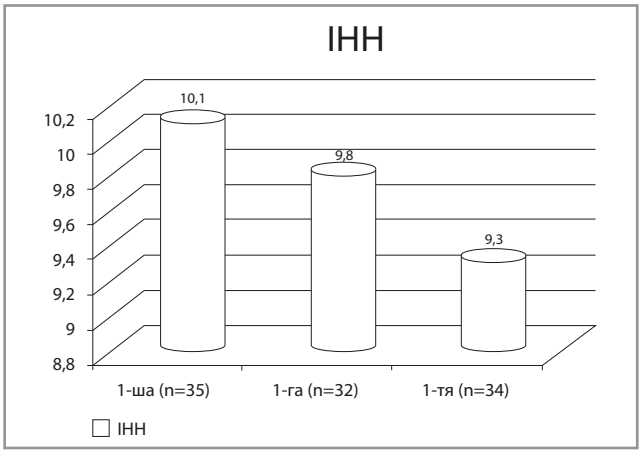


Рис. 5. Порівняння індексу ненасиченості жирних кислот у групах дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра

можна оцінювати функціональний стан клітинної мембрани, зокрема її рідинності, за допомогою ІНН.

За результатами оцінки ІНН жирних кислот отримані результати відображають нижчий рівень ІНН у дітей 3-ї групи, у яких є прояви РАС та епілептичні напади, порівняно з іншими групами ($p<0,05$, $r=0,99$). Результати наведено на рис. 5.

Отримані результати ІНН відображають зменшену рідинність біологічної мембрани в дітей з РАС та епілептичними нападами, що може бути в основі патологічного функціонування іонних каналів, функція яких порушується при «затвердінні» клітинної мембрани.

Досить часто трапляються ситуації, коли розвиток дитини з перших місяців життя має аутистичний (первазивний) характер, а епілептич-

ні напади з'являються згодом. Однак частіше спостерігається формування когнітивних і поведінкових змін, що виникають після дебюту епілептичних нападів. Особливо це характерно для епілептичних енцефалопатій, при яких тяжкі судомні напади в поєднанні з руйнівною епілептиформною активністю на ЕЕГ призводять до когнітивних і поведінкових порушень. До них, зокрема, належать епілептичні синдроми неонатального та дитячого віку (Отахара, Веста, Ленокса–Гасто, Драве та ін.) [26,30].

Останнім часом у дослідженнях звертають увагу на поєднання в дітей РАС із маніфестними клінічними або субклінічними електроенцефалографічними епілептичними змінами біоелектричної активності головного мозку. Взаємозв'язок РАС з епілептиформною дезінтеграцією в дітей знаходиться в процесі вивчення та привертає увагу дослідників у галузі психоневрології дитячого віку. Тому виділено термін «когнітивна епілептиформна дезінтеграція» — симптомокомплекс надбаних порушень вищої нервової діяльності в дітей, що асоціюється з вираженою епілептиформною активністю на ЕЕГ за відсутності в них епілептичних нападів (при цьому допускається можливість одиничних епілептичних нападів в анамнезі).

За даними К.Ю. Мухіна (2012), можна виділити три основні причини розвитку когнітивної епілептиформної дезінтеграції в дітей:

- генетично детерміновані порушення процесів дозрівання головного мозку;
- порушення нейрональних зв'язків, обумовлене постійною тривалою епілептиформною активністю на ЕЕГ;
- морфологічні зміни в мозку, обумовлені патологією пренатального розвитку.

Два перші механізми, що діють поєднано, є обов'язковими, а третього може і не бути [23,24].

Зв'язок епілептиформних змін на ЕЕГ і РАС розкривається в багатьох дослідження, але чіткої картини ніхто зобразити не може. Наприклад, одні дослідники описують високу частоту епілептиформних змін на ЕЕГ у хворих з РАС, інші пов'язують їх з інтелектуальною недостатністю або низьким показником IQ, ще інші стверджують, що тільки напади пов'язані з розладами когнітивної функції при РАС [26,30]. Часто поведінкові розлади (гіперактивність і дратівливість) пов'язані із судомними нападами, але не з епілептиформними змінами на ЕЕГ при РАС, на противагу цьому, інше дослідження пов'язує агресивність і стереотипові рухи з високою частотою епілептиформних змін на ЕЕГ без клінічних судом [23–25].

У своєму дослідженні A. (Tako) Kumaraku et al. (2015) під час обстеження 72 хлопчиків і 20 дівчаток із попереднім діагнозом РАС виявили когнітивний регрес, що асоціювався з епілептиформними змінами на ЕЕГ в 15% з 76 дітей без клінічних проявів епілепсії. Середній вік розвитку когнітивного регресу був 23 місяці. Половина епілептиформних розрядів були центро-темпоральними. У дітей з епілептиформним регресом був нижчий рівень когнітивних показників порівняно з дітьми без епілептиформних змін на ЕЕГ [18].

Під час аналізу даних інтеріктальної ЕЕГ в період бадьорості та сну дітей з РАС з судомами в анамнезі або без них Valvo G. et al. (2013) виявили епілептиформні зміни на ЕЕГ у 154 із 220 дітей. Регресивні РАС мали зв'язок із патологічною епілептиформною активністю в головному мозку. Виявили достовірну асоціацію між регресивними РАС та скроневою локалізацією епілептиформної активності, а також між нерегресивними РАС (Р-РАС) та локалізацією епілептиформної активності в каудальних відділах головного мозку. Крім того, в останніх дослідженнях встановили фенотип Р-РАС, зокрема, це поєднання скроневої локалізації епілептиформної активності на ЕЕГ та макроцефалія. Також під час проведення магнітно-резонансної томографії в таких дітей виявили зменшення товщини кори правої скроневої долі [14,17].

Аналіз проведених досліджень підтверджує достовірність взаємозв'язку між епілептиформною активністю на ЕЕГ клінічними судомними нападами або без них і РАС у дітей. Проте етіологічні фактори та патогенетичні механізми на сьогодні піддаються дискусії в наукових колах.

На нашу думку, слід звернути увагу на роль порушення обміну ПНЖК як одного з етіопатогенетичних факторів РАС. Порівняно з іншими органами, окрім жирової тканини, у мозку людини найвищий відсоток вмісту ліпідів, близько 60% відносно маси сухої речовини, серед яких 20% становлять ПНЖК. До структурних одиниць фосфоліпідної мембрани належать арахідонова кислота (20:4 ω-6), докозагексаєнова (22:6 ω-3) та ейкозапентаєнова (20:5 ω-3), які є похідними від двох великих типів ПНЖК — омега-6 лінолевої (18:2 ω-6) та омега-3 ω-ліноленової (18:3 ω-3) кислот.

Омега-3 та омега-6 ПНЖК становлять найбільший відсоток серед ПНЖК у структурі ліпідів головного мозку, і саме достатнє надходження та баланс між ними важливий для цілісності мембрани та правильного функціонування нервової системи. ПНЖК мають надходити до організму з продуктами харчування, оскільки їх синтез *in vivo* відсутній [12,19].

Крім того, що ПНЖК входять до структурних одиниць клітинної мембрани нервової тканини, вони є модуляторами іонних каналів, ферментами та коферментами, а також впливають на функціонування рецепторів [6,13].

Порушення метаболізму арахідонової, ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислоти можуть виникати внаслідок генетичних та екологічних факторів. Нормальне функціонування головного мозку забезпечується через достатнє надходження ПНЖК. Крім того, важливим є співвідношення омега-6 / омега-3 ПНЖК, порушення якого виявлене при РАС. У разі зростання співвідношення омега-6 / омега-3, яке є свідченням наростання метаболітів лінолевої кислоти, може відбуватися зміна фосфоліпідного складу клітинної стінки. Зокрема, арахідонова кислота заміщує докозагексаєнову внаслідок дефіциту останньої, у результаті чого знижується рідинність клітинної мембрани. При змінах структури клітинної мембрани порушується її функція та функціонування іонних каналів. У дослідженні, проведеному X. Yang та співавт. (2011), показано порушення рідинності клітинної мембрани в патогенезі хвороби Альцгеймера [32].

У хворих дітей з РАС та експериментах на тваринах виявлені порушення обміну продуктів метаболізму ПНЖК, зокрема простагландинів (ПГ). ПГ Е2 — важливий медіаторний ліпід, який має місцеву дію і забезпечує аутокринну та паракринну регуляцію, взаємодіючи з багатьма медіаторними системами головного мозку [20].

Важлива роль простагландинів як факторів активації клітинного G-білка. ПГ Е2 має здатність швидко проникати через клітинну стінку, виявляє медіаторний ефект, зв'язується з рецепторами — E-prostanoid (EP1–4). Рецептори EP з'єднані з G-білком іонних каналів клітинної стінки і зустрічаються в різних тканинах. До цього класу входить п'ять типів простаноїдів — EP, FP, DP, IP, TP залежно від рецептора [7,28]. Порушення функціонування клітинних іонних каналів є частою причиною виникнення спалахів деполяризації та виникнення епілептогенних вогнищ. G-білки становлять важливу частину сигнального каскаду, який впливає на передачу сигналу від мембранозв'язаних рецепторів. У нейронах використовується трансдукція сигналу від GABA-B-рецепторів або альфа-2-адренергічних рецепторів через так звані G-O-альфа-білки, які особливо поширені в центральній нервовій системі, і кодується геном GNAO1. Наукова стаття K. Nakamura та співавт. (2013) в американському журналі «Human Genetics» описує мутації *de novo* гена GNAO1 при синдромі Отахара та рухових розладах. У G-альфа-O-білках, альфа-субодиниці можуть безпосередньо інгібувати кальцієві канали та активують калієві канали. З активацією G-альфа-O-рецепторів іонних каналів і пов'язують збудливість нейронів [16].

Недостатнє надходження ліпідів із продуктами харчування може призвести до порушення ліпідного профілю, порушення проведення сигналів і порушення дозрівання головного мозку. Велика кількість досліджень підтверджує порушення метаболізму ліпідів як одного з основних біологічних компонентів у патофізіології РАС [35].

Висновки

Аналізуючи наукові дані, можна зробити висновок про наявність епілептиформних змін на ЕЕГ та можливість судомних нападів у дітей з РАС. Остання редакція класифікації психічних порушень розглядає РАС не тільки як основне захворювання, але як симптомокомплекс порушень при інших захворюваннях організму. Отримані нами дані є достовірним підтвердженням того, що в дітей з РАС, епілептичними судомами та епілептиформними змінами на ЕЕГ спостерігаються вищі показники омега-6 та арахідонової кислоти та дефіцит омега-3 та докозагексаєнової кислоти. Найбільш виражений дисбаланс відмічається як у співвідношеннях омега-6 / омега-3, так і арахідонової / докозагексаєнової кислот у групі дітей з РАС та епілептиформними змінами на ЕЕГ.

Отримані результати ІНН відображають зменшену рідинність біологічної мембрани в дітей з РАС та епілептичними нападами, що може бути в основі патологічного функціонування іонних каналів, функція яких порушується при «затвердінні клітинної мембрани».

Такі результати можуть бути підтвердженням теорії щодо зміни властивостей фосфоліпідної мембрани та іонних каналів нерво-

вих клітин і потребують подальшого дослідження із залученням електронної мікроскопії.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
2. Anagnostou E, Taylor MJ. (2011). Review of neuroimaging in autism spectrum disorders: what have we learned and where we go from here? Mol Autism. 2: 4.
3. ASD. (2013). A Guide to DSM-5: Autism Spectrum Disorders. Medscape.com.
4. ASD. (2015). Autistic spectrum disorders (epidemiology revive). National Academy of Sciences. US.
5. Bell JG, MacKinlay EE, Dick JR et al. (2004). Essential fatty acids and phospholipase A2 in autistic spectrum disorders. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 71 (4): 201–204.
6. Boland LM, Drzewiecki MM et al. (2009). Inhibitory effects of polyunsaturated fatty acids on Kv4 / KChIP potassium channels. Am j Physiol. 296: C1003-C1014.
7. Breyer RM, Bagdassarian CK, Myers SA, Breyer MD. (2001). Prostanoid receptors: subtypes and signaling. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 41: 661–690.
8. Brigandi S et al. (2015). Autistic Children Ehibit Decreased Levels of Essential Fatty Acids in Red Blood Cells. Int J Mol Sci. 16: 1061–1074.
9. Canitano R, Zappella M. (2006). Autistic epileptiform regression. Funct Neurol. 21 (2): 97–101.
10. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. (2002). Minicolumnar pathology in autism. Neurology. 58: 428–432.
11. CDC. (2014). CDC estimates 1 in 68 children has been identified with autism spectrum disorder. URL: https://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0327-autism-spectrum-disorder.html.
12. DeMar JC Jr, Lee HJ et al. (2006). Brain elongation of linoleic acid is a negligible source of the arachidonate in brain phospholipids of adult rats. Biochim Biophys Acta. 1761: 1050–1059.
13. Guizy M, David M et al. (2008). Modulation of the atrial specific Kv1.5 channel by the n-3 polyunsaturated fatty acid, alpha-linolenic acid. J Mol Cell Cardiol. 44: 323–335.
14. Hartley–McAndrew M et al. (2010). Autism spectrum disorders: correlation between aberrant behavior. EEG abnormalities and seizures.
15. Kanemura H et al. (2013). Can EEG characteristics predict development of epilepsy in autistic children? Eur J Pediatr Neurol. 17: 232–237.
16. Kazuyuki Nakamura, Hirofumi Kodera, Tenpei Akita et al. (2013). De Novo Mutations in GNAO1, Encoding a $G\alpha_o$ Subunit of Heterotrimeric G Proteins, Cause Epileptic Encephalopathy. Am J Hum Genet. 93 (3): 496–505.
17. King BH. (2015). Promising forecast for autism spectrum disorders. Journal of the American Medical Association. 313 (15): 1518–1519.
18. Kumaraku A et al. (2015). Epilepsy in autism spectrum disorders. EJPN-journal.
19. Lawrence GD. (2010). The fats of life: essential fatty acids in health and disease. New Brunswick: Rutgers University Press.
20. Legler DF, Bruckner M et al. (2010). Prostaglandin E2 at new glance: novel insights in functional diversity offer therapeutic chances. Int J Biochem Cell Biol. 42 (2): 198–201.
21. Mazahery H, Stonehouse W et al. (2017). Relationship between Long Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control and Randomised Controlled Trials. Nutrients. 9 (2): 155.
22. Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. (2015). Reduced levels of plasma polyunsaturated fatty acids and serum carnitine in autistic children: Relation to gastrointestinal manifestations. Behav. Brain Funct. 11: 4.
23. Muhin KYu, Petruhin AS, Holin AA. (2011). Epilepticheskie entsefalopatii i shozhie sindromyi u detey. M. ArtServis Ltd. 680: 396–426. [Мухин КЮ, Петрухин АС, Холин АА. (2011). Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М. АртСервис Лтд. 680: 396–426].
24. Mukhin KYu. (2012). Cognitive epileptiform disintegration: definition, diagnosis, therapy. Russian journal of child neurology. 7 (1): 3–20.
25. Mulligan CK, Trauner DA. (2014). Incidence and Behavioral Correlates of Epileptiform Abnormalities in Autism Spectrum Disorders. J of Autism and Dev Disord. 44 (2): 452–458.
26. Nabbout R, Dulac O. (2003). Epileptic encephalopathies: a brief overview. J Clin Neurophysiol. 20 (6): 393–397.
27. Partela N et al. (2016). Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Level and Correlation with Symptoms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autism Spectrum Disorder and Typically Developing Controls.PLOS ONE. 11: 5.
28. Sugimoto Y, Narumiya S. (2007). Prostaglandin E receptors. J Biol Chem. 282 (16): 11613–11617.
29. Tostes MH, Polonini HC et al. (2013). Fatty acid and phospholipase A2 plasma levels in children with autism. Trends Psychiatry Psychother. 35: 76–80.
30. Tuchman R, Hirtz D, Mamounas LA. (2013). NINDS epilepsy and autism spectrum disorders workshop report. Neurology. 29; 81 (18): 1630–1636.
31. Valvo G et al. (2015). Temporal lobe connects regression and macrocephaly to autism spectrum disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry: 1–9.
32. Yang X et al. (2011). Effects of fatty acid unsaturation numbers on membrane fluidity and α-secretase-dependent amyloid precursor protein processing. Neurochem Int. 58 (3): 321–329.
33. Yasuhara A. (2010). Corelation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). Brain Dev. 32: 791–798.
34. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. (1999). Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions. J Neurosci Res. 56: 565–570.
35. Young G, Conquer J. (2005). Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. Reprod Nutr Dev. 45: 1–28.

Відомості про авторів:

Кирилова Людмила Григорівна — д.мед.н., керівник відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Юзва Олександр Олександрович — мол.н.с.відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Мірошников Олександр Олександрович — к.мед.н., ст.н.с. відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 06.02.2022 р.; прийнята до друку 28.04.2022 р.