

**СТАН ЖИРНО-КИСЛОТНОГО СПЕКТРУ КРОВІ У ДІТЕЙ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМ ПЕЧІНКИ ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З ПОКАЗНИКАМИ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ****Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ)****\* Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця (м. Київ)**

Дана робота є фрагментом НДР «Вивчити клініко-патогенетичні особливості метаболічних та інфекційних захворювань печінки у дітей раннього віку, розробити методи їх профілактики та лікування», № держ. реєстрації 01.11.U002053.

**Вступ.** Наукові дослідження останніх десятиріч виявили тісний взаємозв'язок порушень метаболізму ліпідів і формування патології гепатобіліарної системи [12]. Вивчення патогенезу неалкогольного стеатогепатиту визначило механізми формування запалення печінкової тканини в умовах порушень ліпідного обміну, зокрема, регуляторну дію поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) на продукцію протизапальних цитокінів [7].

Поступаючи з їжею, вільні жирні кислоти, які всмоктуються із кишечника на 75% представлені ненасиченими жирними кислотами. Незамінними серед них є основні поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) – омега-3 і омега-6. Доведено є факт, що баланс омега-3 і омега-6 ПНЖК є найбільш важливим фактором, який визначає склад мембрани клітини в фізіологічних умовах. В ентероцитах ПНЖК ресинтезуються в фосфоліпіди, які структуруються у ліпопротеїди високої щільності і переносяться безпосередньо до клітин організму. У момент асоціації ліпопротеїдів з клітинами екзогенні жирні кислоти переходять у фосфоліпіди клітинної мембрани, а ендогенні кислоти – у зворотному напрямку. Таким пасивним (нерегульованим) шляхом клітини поглинають омега-6 ПНЖК. Більш складним шляхом, через apoB-100 рецептори, в складі ліпопротеїдів низької щільності надходять в клітини омега-3 ПНЖК [6]. Гепатоцити використовують незамінні ПНЖК як попередники і синтезують з них більш складні кислоти, які, вбудовуючись в мембрану, багато в чому визначаючи специфічну функцію клітин. Інші клітини, такі як ендотелій, гладеньком'язові клітини, фібробласти, тромбоцити, нейтрофіли, моноцити і макрофаги синтезують з омега-6 і омега-3 ПНЖК біологічно активні речовини, простагландини, тромбоксани і лейкотриєни [6].

В умовах запального процесу відбувається процес деградації фосфоліпідів клітинної мембрани гепатоцитів, який супроводжується вивільненням

поліненасичених жирних кислот. Збільшення омега-6 ПНЖК в організмі в умовах розвитку патології сприяє переважному синтезу прозапальних ейкозаноїдів та лейкотриєнів, інтенсифікації процесів перекисного окиснення ліпідів [8]. Синтез протизапальних лейкотриєнів забезпечують ПНЖК, які відносяться до сімейства омега-3.

На сьогоднішній день отримано досить переконливі дані про роль імунної активації у формуванні запального процесу як на рівні цілого організму, так і в окремих органах. Вивчення імунопатогенезу запальних процесів в печінці виявило порушення клітинної ланки імунітету та виражений дисбаланс цитокінів на рівні цілого організму [4,5,9]. До активації системи цитокінів веде будь-яка реакція системи імунного захисту організму на інфекційну агресію або інші чинники, які викликають запалення гепатоцитів, спричиняє патохімічні та патоморфологічні порушення в організмі хворих дітей. Цитокіни – це низькомолекулярні білкові клітинні медіатори, які беруть участь у процесах міжклітинної регуляції. За даними багатьох авторів, серед медіаторів запалення найбільша роль у патогенезі гепатитів відведена фактору некроза пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ).

Фактор некрозу пухлин-альфа – це поліпептидний цитокін, який вважають основним в ініціації багатьох патофізіологічних відповідей організму. Вплив TNF- $\alpha$  на клітини реалізується через рецептори, які розташовані на поверхні більшості клітин людини [11]. Слід відмітити, що експресія та активність як TNF- $\alpha$ , так і його рецепторів (TNF $\alpha$ -RI, TNF $\alpha$ -RII) тісно зв'язані з мембранами клітин. Тому реалізація дії цього інтерлейкіну залежить від стану мембрани клітини, в першу чергу особливостей ліпідного біопрошарку.

Взаємодія TNF- $\alpha$  з рецепторами зумовлює активацію факторів транскрипції, які є регуляторами генів широкого спектра медіаторів, таких, як інтерлейкіни та фактори росту, серед яких фактор росту гепатоцитів (HGF) є найбільш важливим в регульованні регенеративних процесів печінки.

Порушення ліпідного обміну в організмі є фактором ризику розвитку патологічного процесу в паренхімі внутрішніх органів, зокрема в печінці, та при

Таблиця

**Показники обміну жирних кислот при вродженому та хронічному гепатитах у дітей раннього віку, %**

Показник	Значення показника в групах обстежених дітей		
	Вроджений гепатит (n=24)	Хронічний гепатит (n=13)	Контрольна група (n=10)
НЖК	(53,9±1,9)**	(49,0±2,25)*	(56,9±2,3)
НеЖК	(46,5±2,1)*	(50,3±3,15)*	(43,1±1,8)
ПНЖК	(26,4±2,5)*	(29,6±1,8)*	(18,8±1,6)
Олеїнова	(17,0±1,6)**	(20,9±1,1)*	(24,3±2,6)
Лінолева	(23,3±1,7)**	(19,9±1,3)*	(15,7±1,4)
Ліноленова	(0,9±0,2)**	(1,2±0,3)*	(0,3±0,1)
Арахідонова	(5,2±0,4)**	(8,9±0,8)*	(2,8±0,3)

**Примітка:** \* – Різниця достовірна з контрольною групою, (p < 0,05), \*\* – Різниця достовірна з контрольною та групою дітей з хронічним гепатитом, (p < 0,05).

виникненні захворювання – ускладнює його перебіг [2]. Враховуючи те, що сучасні раціони харчування населення дефіцитні у відношенні до омега-3 ДЛ ПНЖК, в організмі дитини складаються умови для розвитку неадекватних імунних реакцій, продукції імунних факторів, які сприяють формуванню запального процесу у найбільш тяжких його проявах, яким є його хронізація.

На сучасному етапі залишається недостатньо вивченим зв'язок таких маркерів запалення, як TNF- $\alpha$  та HGF з ліпідним спектром крові при гепатитах як у дорослих так і дітей. Вивчення стану жирнокислотного спектру крові як механізму впливу на розлади у системі цитокінів дозволить точніше визначитися щодо проведення лікувально-дієтичних заходів у дітей раннього віку з ураженням печінки.

**Мета роботи** – вивчення показників цитокінів і жирнокислотного спектру сироватки крові у дітей раннього віку з гепатитами.

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 37 дітей раннього віку з гепатитами, серед них 24 з вродженим гепатитом і 13 дітей з хронічним гепатитом. Групу порівняння за показниками, які вивчалися склали 10 практично здорових дітей аналогічного віку.

Для вивчення показників цитокінів (HGF і TNF- $\alpha$ ) застосовували імуноферментні аналізи, які здійснювали на аналізаторі імуноферментному Stat Fax 303. Тест для кількісного визначення людського HGF і TNF- $\alpha$  заснований на методі твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням специфічних моноклональних антитіл до людського HGF (hHGF) і TNF- $\alpha$  (hTNF- $\alpha$ ).

Вивчення вищих жирних кислот ліпідів сироватки крові проводили за газохроматографічним принципом. Газохроматографічний аналіз здійснювали на газових хроматографах серії «Цвет-500». Кількісну оцінку спектру жирних кислот ліпідів проводили за методом нормування шляхом вимірювання площі піків етильованих похідних жирних кислот та визначення їх складу у відсотках (%). Похибка визначення становила  $\pm 10,0\%$ .

Дані досліджень оброблені методами математичної статистики, використовувалися параметричні методи (критерій Ст'юдента). Критичне значення рівня значимості приймалося рівним 5%. Аналіз даних проводився за допомогою програми Excel XP.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Дослідження жирнокислотного обміну у дітей з вродженим та хронічним гепатитом у дітей раннього віку виявили порушення ліпідного профілю сироватки крові, при цьому спостерігалися зміни співвідношення як фракцій жирних кислот, так і вмісту їх деяких представників (табл.).

У обстежених дітей відмічалось вірогідне зниження частки насичених жирних (НЖК) та підвищення ненасичених жирних кислот (НеЖК). Середнє значення вмісту насичених жирних кислот дітей з вродженим гепатитом дорівнювало (53,9±1,9)%, що було вірогідно нижче показників у здорових дітей (56,9±2,3)%, (p < 0,05). У дітей з хронічним

гепатитом цей показник був значно нижчий і дорівнював (49,0±2,25)%. Такі зміни можуть свідчити про використання насичених жирних кислот в якості енергетичного субстрату для забезпечення енергетичних потреб організму в умовах перебігу патологічного процесу як при вродженому гепатиті, так і, особливо, при хронічному. З іншого боку, зниження частки насичених жирних кислот може бути пов'язано з порушеннями метаболізму в умовах запального процесу, результатом якого є зміна співвідношення жирних кислот в бік значного підвищення ненасичених жирних кислот. Так, в контрольній групі співвідношення ненасичених жирних кислот до насичених дорівнювало 0,75, при вродженому гепатиті – 0,86, а при хронічному гепатиті – 1,03, що свідчить про найбільший перерозподіл цих фракцій жирних кислот у дітей з хронічним перебігом захворювання печінки.

Вивчення профілю ненасичених жирних кислот (НеЖК) показало, що відносна кількість цих кислот була значно вищою у дітей з хронічним гепатитом – (50,3±3,15)%, при вродженому гепатиті цей показник був (46,5±2,1)%, в контрольній групі – (43,1±1,8)%, (p < 0,05).

Підвищення в організмі відносної кількості ненасичених жирних кислот є негативною ознакою ліпідного обміну в патології печінки, особливо при гепатитах. Це може бути пов'язано з тим, що ненасичені жирні кислоти, в першу чергу, піддаються процесам перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

В умовах запального процесу деструкція гепатоцитів характеризується руйнуванням їх мембран в результаті інтенсифікації ліпопероксидації. При цьому, відбувається значне зменшення кількості ненасичених фосfolіпідів. Вибіркова деліпідизація мембран викликає збільшення співвідношення вмісту холестерину до фосfolіпідів в біопрошарку, що сприяє порушенню фізико-хімічних властивостей

цитомембран. В той же час, в результаті деструкції ліпідної структури клітини спостерігається значний вихід поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), які і визначаються в сироватці крові.

Крім інтенсифікації ПОЛ в розвитку запального процесу та при його тривалому перебігу відбувається також активація процесу ліполізу (гідроліз ліпідів з утворенням неестерифіцированих або вільних жирних кислот та гліцерину). Збільшення частки вільних жирних кислот (ВЖК), до складу яких входять як мононенасичені та і деякі ПНЖК, розцінюється як одна із патогенетичних ланок розвитку фіброзу паренхіми печінки [1].

Підвищення відносної кількості ВЖК в паренхімі печінки веде до пригнічення гліколізу та активності K/Na АТФ-ази, роз'єднання окиснювального фосфорилування, гальмування активації PRAP-шляху утилізації надлишків ВЖК в організмі. Результатом токсичної дії як продуктів ПОЛ, так і ВЖК є ушкодження мітохондрій, апоптоз та некроз гепатоцитів [10,11].

Серед загальної кількості ненасичених жирних кислот п'ята частина належить ПНЖК. Аналіз вивчення стану ПНЖК у дітей з вродженим та хронічним гепатитами показав також підвищення їх частки в сироватці крові переважно за рахунок сімейства омега-6 ДЛ ПНЖК, зокрема, її представників лінолевої та арахідонової кислот. Лінолева кислота є попередником цілої низки сімейства омега-6 ПНЖК, до яких відноситься арахідонова кислота, яка, в свою чергу, є субстратом продукції переважно прозапальних цитокінів та TNF- $\alpha$ .

Аналіз відносної кількості цих кислот показав, що найбільші значення частки лінолевої кислоти відзначалися у дітей з ВГ (23,3 $\pm$ 1,7)%, нижчими були у дітей з ХГ (19,9 $\pm$ 1,3)%, але вони були вірогідно вищими за показники дітей контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Відносна кількість арахідонової кислоти на влаки була майже в три рази вищою у дітей з хронічним гепатитом у порівнянні з контрольною групою. В той час, як відносна кількість цієї кислоти у дітей з ВГ перевищувала показник контрольної групи майже в два рази.

Значна частка представників омега-6 ПНЖК в сироватці крові свідчить про те, що в умовах розвитку запального процесу, система імунного захисту, яка у дітей раннього віку реалізується через активізацію інативного імунітету, буде переважно синтезувати прозапальні цитокіни. Як відомо, переважна продукція прозапальних цитокінів розцінюється як важлива ланка в патогенезі розвитку запального процесу, фіброгенезу та хронізації процесу в паренхімі печінки.

Відносно лінолевої кислоти, яка є представником сімейства омега-3 ПНЖК та попередником синтезу протизапальних цитокінів, також відмічалося підвищення її концентрації в сироватці крові. У дітей з вродженим та хронічним гепатитом відносна кількість цієї кислоти була відповідно (0,9 $\pm$ 0,2)% та (1,2 $\pm$ 0,3)%, що було значно вище у порівнянні з групою контролю – (0,3 $\pm$ 0,1)% ( $p < 0,05$ ).

Значне збільшення відносної кількості лінолевої кислоти можна розцінювати як гальмування використання цієї кислоти як субстрату для подальших біохімічних перетворень, зокрема, по циклоксигеназному та ліпоксигеназному шляхах. Відомо, що як омега-3 ПНЖК, так і омега-6 ПНЖК використовують ці шляхи для свого перетворення. Здобуті нами дані про значне підвищення арахідоної кислоти, так же як і її попередника лінолевої кислоти в сироватці крові у хворих дітей свідчить про те, ці кислоти більш конкурентно спроможні у використанні циклоксигеназного та ліпоксигеназного шляхах, а результатом цих перетворень є продукція прозапальних ейкозаноїдів та цитокінів.

Представляє інтерес вивчення стану прозапальних цитокінів при патології гепатобіліарної системи, особливо при гепатитах, у зв'язку із станом жирнокислотного обміну. Проведені дослідження показали, що концентрація TNF- $\alpha$  у дітей з вродженим та хронічним гепатитом була вірогідно вищою у порівнянні з групою контролю, ( $p < 0,05$ ). Так, у дітей з ХГ цей показник – (515,4 $\pm$ 11,4) пг/мл значно перевищував референтні значення контрольної групи (38,4 $\pm$ 3,48) пг/мл, у дітей з ВГ концентрація TNF- $\alpha$  була також високою (127,1 $\pm$ 13,8) пг/мл, але в майже в чотири рази нижчою, ніж у дітей з ХГ.

Найвищі показники TNF- $\alpha$  у дітей з ХГ свідчать про значні зміни системи імунної відповіді при цьому захворюванні, так як відомо, що ступінь підвищення вмісту даного цитокіну в сироватці крові корелює з тяжкістю захворювання, крім того, слід брати до уваги також рівень патоморфологічної активності та біохімічних перетворень, які відбуваються в організмі в умовах перебігу запального процесу в паренхімі печінки. При розвитку сприятливого результату концентрація TNF- $\alpha$  знижується, тому дослідження сироваткової концентрації даного цитокіну в динаміці може використовуватися для оцінки прогнозу в комплексі з іншими показниками.

В дослідженнях був проведений кореляційний аналіз між показниками арахідонової кислоти та рівнем TNF- $\alpha$  у дітей з вродженим та хронічним гепатитом. Результати аналізу виявили наявність сильного ступеня лінійного зв'язку між TNF- $\alpha$  та арахідоновою кислотою в групі дітей з ХГ ( $r = 0,743$ ,  $p < 0,05$ ), в той час як у дітей з ВГ дослідження взаємозв'язку між показниками арахідонової кислоти та TNF- $\alpha$  показали наявність середньої кореляційної залежності ( $r = 0,564$ ,  $p < 0,05$ ). Це свідчить про те, що значні порушення жирнокислотного обміну, які відбуваються при гепатитах, мають прямий зв'язок з підвищенням прозапальних цитокінів. Хронічний гепатит, який розцінюється як захворювання з тяжким перебігом, з високою активністю запалення та вираженим ступенем фіброзу, має відповідні зміни як стану ліпідного обміну, так і високі показники цитокінового профілю з найбільш характерним показником, яким є TNF- $\alpha$ .

Отже, можна зробити висновок, що перебіг ВГ має більш сприятливі умови для відновлення ушкоджень паренхіми печінки та зворотнього розвитку

фіброзування, так як рівні головного прозапального цитокіну TNF- $\alpha$  та арахідонової кислоти значно нижчі у порівнянні з такими показниками при хронічному гепатиті.

Вивчення ліпідного та цитокінового профілей сироватки крові при гепатитах дають можливість оцінити важкість перебігу захворювання, характер змін паренхіми печінки та прогностичні критерії.

Паралельно з деструктивними процесами, які відбуваються при гепатитах, організм створює умови для регенерації ушкоджень шляхом продукування мультифункціональних цитокінів, діючих як мітогени. Найбільш важливим серед таких факторів є HGF. Значення цього фактора в процесах регенерації паренхіми печінки при запальних захворюваннях, особливо у дітей раннього віку, на сьогодні вивчена недостатньо. Проведені дослідження HGF показали, що як при хронічному, так і вродженому гепатиті спостерігається значне підвищення концентрації HGF в сироватці крові у хворих дітей. При ХГ концентрація HGF була вищою ( $1242,5 \pm 24,6$ ) пг/мл, ніж при ВГ ( $1044,8 \pm 35,6$ ) пг/мл. Ці показники вірогідно відрізнялись від показників групи контролю ( $421,0 \pm 21,6$ ) пг/мл, ( $p < 0,05$ ). Незначні відмінності між показниками HGF у дітей з вродженим та хронічним гепатитом свідчать про те, що тяжкість захворювання та морфологічні зміни не впливають на рівень цього фактору в організмі. Але слід відмітити, що концентрація цього показника при ВГ була в 2,5 рази, а при ХГ в три рази вища, ніж у дітей групи контролю.

Відомо, що ефективність продукції фактору росту гепатоцитів залежить від клітин-попередників синусоїдних ендотеліоцитів, які розташовані в печінці, а також клітин-попередників ендотеліоцитів, які

розташовані в кістковому мозку, а потім фіксуються в капілярних синусах печінки. Тільки стимуляція обох популяцій клітин спроможна підсилити процес регенерації ушкоджених ділянок паренхіми печінки та значно прискорити відновлення кількості працездатних гепатоцитів. Стимулювання даних клітин є перспективним методом ефективною терапії як гострих, так і хронічних захворювань печінки.

**Висновки.** У дітей раннього віку при вроджених та хронічних гепатитах відбуваються порушення жирнокислотного спектру крові, при цьому відбувається перерозподіл фракцій жирних кислот, значно збільшується рівень ненасичених та зниження насичених, змінюється баланс омега-6 та омега-3 поліненасичених жирних кислот за рахунок підвищення лінолевої та арахідонової кислот, які є представниками омега-6 ПНЖК. Такі зміни є відображенням загальних порушень, які відбуваються в організмі дитини при гепатитах. Дисліпідемія, яка характерна для довготривалого запального процесу в печінці, створює умови та призводить до синтезу переважно прозапальних цитокінів, відображенням чого є значна продукція TNF- $\alpha$ . Паралельно з процесами мембранодеструкції гепатоцитів при гепатитах відбуваються процеси регенерації. Значне підвищення рівня HGF свідчить про стимуляцію відновлення як ушкоджених, так і працездатних гепатоцитів в умовах хронічного запалення паренхіми печінки.

**Перспективи подальших досліджень.** Виявлені в роботі зміни жирнокислотного та цитокінового статусу обґрунтовують у перспективі подальші шляхи розробки та підвищення ефективності терапії запальних захворювань печінки у дітей раннього віку.

### Література

1. Бабак О. Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, Н. А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 2 (46). – С. 5-17.
2. Баканов М. И. Биохимия печени: физиология и патология / М. И. Баканов // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. – № 2(2). – С. 12-19.
3. Булыгин В. Г. Параметры липидного спектра в клетках печени и лимфоцитах периферической крови у детей, больных хроническим вирусным гепатитом / В. Г. Булыгин // Рос. Журн. гепатологии, гастроэнтерологии и копропектологии. – 2011. – № 3 (21). – С. 24-27.
4. Каплина Н. А. Изменения клинических показателей и цитокінового статуса у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С на фоне противовирусной терапии / Н. А. Каплина, Е. А. Жукова, С. В. Романова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 3. – С. 23-29.
5. Лук'янова О. М. Роль протизапальних цитокінів та трансформуючого фактору росту TGF $\beta$ 1 у перебігу хронічного гепатиту у дітей / О. М. Лук'янова, В. С. Березенко, В. П. Чернишов, Б. В. Донської // Журнал Академії Медичних Наук України. – 2006. – № 3 (12). – С. 470-483.
6. Титов В. Н. Атеросклероз – патология полиеновых жирных кислот / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. – 2001. – № 1. – С. 3-9.
7. Alexander E. Omu. Pro-inflammatory cytokines, lipid metabolism and inflammation in gestational diabetes mellitus as cause of insulin resistance. Chapter 5. Gestational diabetes – causes, diagnosis and treatment / E. Alexander. Edited by L. Sobrevia. – 2013. – P. 172. doi: 10. 5772/46133.
8. Hao W.  $\omega$ -3 fatty acids suppress inflammatory cytokine production by macrophages and hepatocytes / W. Hao, O. Y. Wong, X. Liu [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2010. – № 12 (45). – P. 2412-2418.
9. Honsawek S. Serum interleukin-8 in children with biliary atresia, relationship with disease stage and biochemical parameters / S. Honsawek, V. Chongsrisawatn, P. Vejchapipat [et al.] // Pediatr Surg. – 2005. – № 21. – P. 73-77.
10. Pessayre D. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury / D. Pessayre, B. Fromenty, A. Berson [et al.] // Drug. Metab. Rev. – 2012. – № 1 (44). – P. 34-87.
11. Sikora J. P. Clinical evaluation of proinflammatory cytokine inhibitors (sTNFR I, sTNFR II, IL-1 ra), anti-inflammatory cytokines (IL-10, IL-13) and activation of neutrophils after burn-induced inflammation / J. P. Sikora, D. Chlebna-Sokyl, E. Andrzejewska [et al.] // Scand. J. Immunol. – 2008. – № 2 (68). – С. 145-152.

12. Zhong W. Dietary fat sources differentially modulate intestinal barrier and hepatic inflammation in alcohol-induced liver injury in rats / W. Zhong, Q. Li, G. Xie [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2013. -№305 (12). – G. 919-932. doi: 10.1152/ajpgi.00226.2013.

УДК 616.36-053.2:616.151.6:612.014

**СТАН ЖИРНО-КИСЛОТНОГО СПЕКТРУ КРОВІ У ДІТЕЙ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМ ПЕЧІНКИ ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З ПОКАЗНИКАМИ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ**

**Шадрін О. Г., Чернега Н. Ф., Марушко Р. В., Брюзгіна Т. С.**

**Резюме.** Мета – вивчення показників цитокінів і жирнокислотного спектру сироватки крові у дітей раннього віку з гепатитами. Обстежено 37 дітей раннього віку з гепатитами, серед них 24 з вродженим гепатитом і 13 дітей з хронічним гепатитом. Групу порівняння за показниками, які вивчались склали 10 практично здорових дітей аналогічного віку.

У дітей раннього віку при вроджених та хронічних гепатитах відбуваються порушення жирнокислотного спектру крові у вигляді перерозподілу фракцій жирних кислот, значно збільшується рівень ненасичених жирних кислот та знижується рівень насичених, змінюється баланс омега-6 та омега-3 поліненасичених жирних кислот за рахунок підвищення лінолевої та арахідонової кислот, які є представниками омега-6 ПНЖК.

Зміни жирнокислотного спектру сироватки крові є відображенням загальних порушень, які відбуваються в організмі дитини при гепатитах. Дисліпідемія, яка характерна для довготривалого запального процесу в печінці, створює умови та призводить до синтезу переважно прозапальних цитокінів, відображенням чого є значна продукція TNF- $\alpha$ . Паралельно з процесами мембранодеструкції гепатоцитів при гепатитах відбуваються процеси регенерації. Значне підвищення рівня HGF свідчить про стимуляцію відновлення як ушкоджених, так і працездатних гепатоцитів в умовах хронічного запалення паренхіми печінки.

**Ключові слова:** гепатит, жирні кислоти, цитокіни, діти раннього віку.

УДК 616.36-053.2:616.151.6:612.014

**СОСТОЯНИЕ ЖИРНО-КИСЛОТНОГО СПЕКТРА КРОВИ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПЕЧЕНИ И ЕГО СВЯЗЬ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА**

**Шадрин О. Г., Чернега Н. Ф., Марушко Р. В., Брюзгина Т. С.**

**Резюме.** Цель – изучение показателей цитокинов и жирнокислотного спектра сыворотки крови у детей раннего возраста с гепатитами. Обследовано 37 детей раннего возраста с гепатитами, среди них 24 с врожденным гепатитом и 13 детей с хроническим гепатитом. Группу сравнения по изучаемым показателям составили 10 практически здоровых детей аналогичного возраста.

У детей раннего возраста при врожденных и хронических гепатитах происходят нарушения жирнокислотного спектра крови в виде перераспределения фракций жирных кислот, значительно увеличивается уровень ненасыщенных жирных кислот и снижается уровень насыщенных, меняется баланс омега-6 и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот за счет повышения линолевой и арахидоновой кислот, которые являются представителями омега-6 ПНЖК.

Изменения жирнокислотного спектра сыворотки крови является отражением общих нарушений, которые происходят в организме ребенка при гепатитах. Дислипидемия, которая характерна для длительного воспалительного процесса в печени, создает условия и приводит к синтезу преимущественно провоспалительных цитокинов, отражением чего является значительная продукция TNF- $\alpha$ . Параллельно с процессами мембранодеструкции гепатоцитов при гепатитах происходят процессы регенерации. Значительное повышение уровня HGF свидетельствует о стимуляции восстановления как поврежденных, так и нормально функционирующих гепатоцитов в условиях хронического воспаления паренхимы печени.

**Ключевые слова:** гепатит, жирные кислоты, цитокины, дети раннего возраста.

UDC 616.36-053.2:616.151.6:612.014

**The Condition of Fatty Acid Spectrum in the Serum of the Children with Liver Diseases and its Correlation with Cytokine Status Indices**

**Shadrin O. G., Chernega N. F., Marushko R. V., Bruzgina T. S.**

**Abstract.** The research activities of last decades have found a close relationship between the lipid metabolism disorders and the formation of hepatobiliary pathology. The study of the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis defined mechanisms of the occurring a liver inflammation under the condition of the lipid metabolism abnormalities. It includes the regulatory effect of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) on the production of anti-inflammatory cytokines. The process of phospholipids degradation in the cell membranes of hepatocytes occurs under condition of the inflammatory. This process is accompanied by the release of polyunsaturated fatty acids. Increasing omega-6 PUFAs in the body under condition of the pathology development promotes the synthesis of proinflammatory eicosanoids, leukotrienes and leads to the intensification of lipid peroxidation. The synthesis of anti-inflammatory leukotrienes provides PUFAs, which belong to the family of omega-3. Today we got strong evidence of the role of immune activation in the formation of the inflammatory process both at the level of the whole organism and in some

organs. The study of immunopathogenesis of inflammatory processes in the liver determined the violations in the immune cellular and expressed the cytokine imbalance at the level of the whole organism.

At the present stage it remains poorly understood the relationship between the inflammatory markers such as TNF- $\alpha$  and HGF with lipid profile both of adults and children with hepatitis. The study of fatty acid spectrum of blood as a mechanism of influence on the disturbances in the cytokine system will make it possible provide treatment more precisely and implement the dietary measures to the early-aged children with hepatitis.

*Object-matters:* to study the cytokine indices and fatty acid spectrum in the serum of the early-aged children with hepatitides.

*Patients and methods:* the study involved 37 early-aged children with hepatitides, including 24 patients with inherent hepatitis and 13 children with chronic hepatitis. Control group in this study is consisted of 10 healthy children of the similar age.

To study cytokines' indices (HGF and TNF- $\alpha$ ) there were used immunoenzymatic tests that were performed on the enzyme-linked immunosorbent analyzer Stat Fax 303.

The study of fatty acids of lipids in the blood serum is carried by gas chromatographic principle. Gas chromatographic analysis was performed on the gas chromatograph "Color-500." The quantitative assessment of the spectrum of fatty acids of lipids was measured by the method of peak area normalization of ethyl derivatives of fatty acids. Determining of their composition is presented in a percentage (%). The error of determination was  $\pm 10,0\%$ .

*Study summary.* Early-aged children with inherent and chronic hepatitis have the abnormality of the fatty acid spectrum in the serum in the form of a redistribution of the fatty acid fractions. The level of unsaturated fatty acids is significantly increased and the level of saturated fatty acids – reduced. It can be also admitted the changed balance of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids causing by increasing of linoleic and arachidonic acids. They are representatives of omega -6 PUFAs.

*Conclusions.* Children with inherent and chronic hepatitis have a row of violations in the fatty acid spectrum of blood. It is noticed a redistribution of the fractions of fatty acids: increase the level of the unsaturated fatty acids and reduction of the saturated ones. The balance of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids is also changed due to a significant increase of linoleic and arachidonic acids which are representatives of omega -6 PUFAs. These changes are a reflection of the complex disorders in the child's body with hepatitis

Dyslipidemia is typical for a long-term liver inflammation and creates the conditions leading to the synthesis of proinflammatory cytokines. These factors lead to a significant production of TNF- $\alpha$ . Simultaneously with the process of membrane destruction of hepatocytes is going the process of their regeneration. A significant increase of HGF indicates a recovery stimulation both of injured and able to work hepatocytes under the condition of chronic liver inflammation of parenchyma.

**Keywords:** hepatitis, fatty acids, cytokines, early-aged children.

*Рецензент – проф. Похилько В. І.*

*Стаття надійшла 11. 12. 2014 р.*