

VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETO
FIZIOLOGIJOS, BIOCHEMIJOS IR
LABORATORINĖS MEDICINOS KATEDRA

MAGISTRO DARBAS

BIOCHEMINIŲ ŽYMNŲ POKYČIAI ATEROSKLEROZĖS PATOGENEZĖJE

Magistrantė PRANCIŠKA MONTVILIENĖ

Darbo vadovė

Dr. doc. REGINA BUDRIONIENĖ

VU MF Fiziologijos, biochemijos ir
laboratorinės medicinos katedros vedėja

hab.dr., prof. Z. Kučinskienė leidžiama ginti

Darbo įteikimo data

Registracijos Nr.

TURINYS

PAAIŠKINIMAI IR SANTRUMPOS	3
1. SUMMARY	4
2. ĮVADAS	6
3. LITERATŪROS APŽVALGA.....	8
3.1. Aterosklerozės formavimosi stadijos ir rizikos veiksniai	8
3.2. Aterosklerozės patogenezė	9
3.3. Aterosklerozės vystymosi raida	10
3.4. Lipidų svarba aterosklerozės patogenezei	12
3.4.1. Bendro cholesterolio koncentracijos pokyčių svarba	12
3.4.2. Mažo tankio lipoproteinų poveikis aterogenezeje	13
3.4.3. Didelio tankio lipoproteinų antiaterogeninė reikšmė.....	15
3.4.4. Triacilglicerolių įtaka aterogenezei	17
3.5. C reaktyvusis baltymas – aterosklerozės uždegimo žymuo.....	17
3.6. Aterosklerozės progresavimo mažinimas	18
4. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI.....	19
4.1. Tirtų asmenų bendra charakteristika.....	19
4.2. Tyrimo metodai.....	19
4.3. Statistinė analizė	21
5. DARBO REZULTATAI.....	22
5.1. Aterosklerozės biocheminių rodiklių palyginimas sąlyginai sveikų asmenų įvairaus amžiaus ir skirtingos lyties grupėse	22
5.2. Aterosklerozės biocheminių rodiklių palyginimas sirgusių miokardo infarktu įvairaus amžiaus asmenų grupėse.....	26
5.3. Aterosklerozės biocheminių rodiklių ir CRB koncentracijų palyginimas vienodo amžiaus sąlyginai sveikų asmenų ir sirgusių miokardo infarktu kraujo serume	27
5.4. Aterosklerozės biocheminių rodiklių tarpusavio ryšys.....	33
6. REZULTATŲ APTARIMAS	41
7. IŠVADOS	45
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS	46

PAAIŠKINIMAI IR SANTRUMPOS

- AKF** – Angiotenziną konvertuojantis fermentas
Ch – cholesterolis
CRB – C reaktyvusis baltymas
DTL – didelio tankio lipoproteinai
FAF – fibroblastų augimo faktorius
GAG – glikozaminoglikanai
GK – glicerolio kinazė
IL – interleukinai
KŠL – koronarinė širdies liga
LChAT – lecitincholesterolaciltransferazė
LMTL – labai mažo tankio lipoproteinai
LP – lipoproteinai
LPL – lipoproteinų lipazė
MCB-1 – monocitų chemotaksio baltymas1
MI – miokardo infarktas
M-KSF – monocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius
MTL – mažo tankio lipoproteinai
NNF – navikų nekrozės faktorius
PEG – polietilenglikolis
RR – riebalų rūgštys
TAG – triacilgliceroliai
TKAF – transformuojantis augimo faktorius
TL – tarpiniai lipoproteinai
TNF – tumoro nekrozės faktorius

1. SUMMARY

Atherosclerosis is the main cause of cardiovascular diseases. In the past decade, atherosclerosis has been defined as a chronic inflammatory process.

The aim of the work: to make an overview of the epidemiology of atherosclerosis; explore changes in the concentration of the biochemical parameters of atherosclerosis such as total cholesterol (T-CH), low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and triglycerides (TAG) and of the inflammation parameter C-reactive protein (CRP) in the blood serum of healthy and ill people; and assess the role of those factors in the pathogenesis of atherosclerosis.

Objectives of the work: to assess and compare changes in the concentration of the biochemical parameters of atherosclerosis and C-reactive protein in three age groups of relatively healthy people of mixed gender and two age groups of people diagnosed with myocardial infarction; to identify differences in the changes of the parameters of atherosclerosis in the same age groups of people who are relatively healthy and those diagnosed with myocardial infarction; and to assess the importance of the parameters of atherosclerosis for the early diagnosis of atherosclerosis.

Material and methods. For the early diagnosis of atherosclerosis, the blood serum of 100 healthy people and 38 people diagnosed with myocardial infarction was tested for T-CH, HDL CH, LDL CH, TAG, and CRP. The entire test group was divided into three age groups: group I (31–40 years of age), group II (41–50 years of age), and group III (51–60 years of age). T-CH and HDL CH was tested using a CHOD-PAP method, TAG was tested by using a GOD-PAP method, the concentration of LDL CH was calculated directly by the analyser, and CRP was tested by applying an immunometric method.

Results and conclusions. The results of the research demonstrated that there was an increased concentration of T-CH in the blood serum of relatively healthy people in the groups 41–50 years of age and 51–60 years of age, that an increased concentration of TAG was observed in all age groups, and that HDL CH and LDL Ch in all age groups was normal. An increased concentration of T-CH and LDL CH was identified for a larger number of women in all age groups, and an increased concentration of TAG was identified predominantly in men in the groups 31–40 years of age and 41–50 years of age and in women in the group 51–60 years of age. An increased concentration of CRP was identified in the blood serum of all relatively healthy men and women, whereas the concentration of HDL CH was normal. In the groups 41–50 years of age and 51–60 years of age diagnosed with myocardial infarction, concentrations of

T-CH and TAG in blood serum exceeded the norm, and HDL CH and LDL CH were normal. CRP concentration in both age groups also exceeded the norm. It was identified that in the group 41–50 years of age diagnosed with myocardial infarction, the concentration of T-CH was statistically reliably higher than that of the same age group of relatively healthy people and that in the group 51–60 years of age, the concentrations of T-CH and TAG were statistically reliably higher in those diagnosed with myocardial infarction. Concentration of CRP in both age groups was statistically reliably higher in the blood serum of those diagnosed with myocardial infarction. T-CH, LDL CH, and TAG indicators and CRP concentration proved to be most informative in the early diagnosis of atherosclerosis.

2. ĮVADAS

Širdies ir kraujagyslių ligos, dažniausiai koronarinė širdies liga, yra pagrindinė sergamumo ir mirtingumo priežastis Vakarų Europos šalyse, tarp jų – ir Lietuvoje. Pagal mirtingumo rodiklius šios ligos užima antrą vietą po infekcinių ir parazitinių ligų [60]. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis beveik du trečdaliai mirčių nuo šių ligų tenka širdies vainikinių kraujagyslių ligoms – miokardo infarktui, krūtinės anginai (stenokardijai), aterosklerozei. Nors aterosklerozės patofiziologija ir progresavimo priežastys nagrinėjamos jau ištisą šimtmetį, problema nepraranda aktualumo – remiantis Pasaulio sveikatos statistikos kasmečiais duomenimis, aterosklerozės sukeltos širdies ir kraujagyslių ligos yra pirmaujanti mirties priežastis kiekvienais metais nuo 1900 m. (išskyrus 1918 m.) [35].

Aterosklerozė yra pagrindinė širdies ir kraujagyslių ligų priežastis. Todėl labai svarbi aterosklerozės ir jos komplikacijų laboratorinė diagnostika. Vienas iš svarbiausių laboratorinių aterosklerozės žymenų yra padidėjusi cholesterolio koncentracija kraujyje [17]. Pastaruoju dešimtmečiu aterosklerozė yra apibūdinama kaip lėtinis uždegiminis procesas. Tačiau dar neatsakyta, kas pirma lipidai, ar uždegimas [70].

Aterosklerozė – lėtinė kraujagyslių liga, kuri gali prasidėti jauname amžiuje ir lėtai vystosi, todėl sunku pastebėti pirmuosius jos simptomus. Nustatyta, kad vis dažniau širdies ir kraujagyslių ligos pasireiškia jaunesnio amžiaus žmonėms [85]. Ypač tai būdinga mažai sportuojantiems asmenims. Todėl profilaktinius kraujo lipidų tyrimus rekomenduojama atlikti ne tik vyresnio amžiaus žmonėms, bet ir jauniems, siekiant išvengti vėlesnių šios ligos pasekmių, tokių kaip insultas, infarktas ir kt. Cholesterolio bei triacilglicerolių koncentracijų nustatymas žmogaus kraujo serume padeda anksčiau ir geriau prognozuoti šias ligas. Pagrindinis kraujo lipidų rodiklis yra mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, kurio kiekio padidėjimas kraujyje tiesiogiai lemia padidėjusią asmens riziką susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis [63, 72].

Padidėjęs cholesterolio kiekis pradžioje neiššaukia jokių ligos požymių, kol nepažeidžiamos kraujagyslės. Kraujagyslių pažeidimo priežastys gali būti ir genetinės, ir nulemtos aplinkos, mitybos veiksnių ar kai kurių ligų. Kraujagysles gali pažeisti padidėjęs kraujospūdis, rūkymas, dažnos stresinės situacijos ir t. t. Seniai žinomas ryšys tarp cholesterolio kiekio kraujo plazmoje ir širdies bei kraujagyslių ligų. Aterosklerozės raida sulėtėja sumažinus cholesterolio kiekį kraujyje. Todėl cholesterolio, ypač mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio kiekio nustatymas yra labai svarbus dar ikiklinikinėje aterosklerozės stadijoje. Dėl aterosklerozės išsivysčiusi koronarinė širdies liga, bei trombų formavimasis yra svarbiausi patogeniniai miokardo infarkto veiksniai [17].

Darbo tikslas:

apžvelgti aterosklerozės epidemiologiją, ištirti aterosklerozės biocheminių žymenų bendrojo cholesterolio (Ch), mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio, triacilglicerolių (TAG) ir uždegimo žymens C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracijų pokyčius sąlyginai sveikų asmenų ir sirgusiųjų kraujo serume bei įvertinti jų reikšmę aterosklerozės patogenezėje.

Uždaviniai:

1. Įvertinti ir palyginti aterosklerozės biocheminių žymenų (bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio, triacilglicerolių) ir C reaktyviojo baltymo koncentracijų pokyčius sąlyginai sveikų trijų amžiaus grupių abiejų lyčių asmenų kraujyje.

2. Išanalizuoti ir įvertinti aterosklerozės biocheminių žymenų (bendrojo cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio, triacilglicerolių) ir C reaktyviojo baltymo koncentracijų pokyčius kraujyje dviejų amžiaus grupių pacientų, sirgusių miokardo infarktu.

3. Įvertinti aterosklerozės žymenų pokyčių skirtumus tarp to paties amžiaus sąlyginai sveikų asmenų ir sirgusių miokardo infarktu grupių.

4. Įvertinti aterosklerozės žymenų svarbą ankstyvai aterosklerozės diagnostikai.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1. Aterosklerozės formavimosi stadijos ir rizikos veiksniai

Naujausiais intervenciniais, ultragarsiniais, magnetinio rezonanso tyrimo metodais galima nustatyti šias aterosklerozės formavimosi stadijas:

- 1) endotelio ląstelių pažeidimas;
- 2) kraujo plokštelių bei leukocitų prikibimas prie arterijos sienelės;
- 3) monocitų bei limfocitų migracija į poendotelinį sluoksnį ir augimo faktoriaus išsiskyrimas;
- 4) lipidų kaupimasis;
- 5) lygiųjų raumenų ląstelių suvešėjimas;
- 6) arterijų sienelės hipoksija, ląstelių nekrozė [61, 12].

Aterosklerozė gali prasidėti vaikystėje, o vyresniame amžiuje susidarę ateromos gali sukelti ūminius klinikinius sindromus. Ūminė ar lėtinė miokardo disfunkcija išsivysto dėl dalinai ar visiškai sumažėjusio miokardo aprūpinimo arteriniu krauju ir pasireiškia ūminiais ar lėtiniais išemijos sindromais [11]. Širdies vainikinių arterijų aterosklerozė yra lėtai ryškėjanti ir ilgą laiką nebyli liga, klinikiniai sindromai išryškėja, jei ateroma trikdo hemodinamiką [33]. Aterosklerozės pasekoje gali atsirasti klinikiniai sutrikimai:

- 1) susiaurėjus kraujagyslių spindžiui sukeliama organo išeminė atrofija;
- 2) staigus kraujagyslių spindžio užkimšimas trombu sukelia audinio infarktą;
- 3) aterominės plokštelės išopėjimas dažnai sukelia trombų atsiradimą; trombas gali atitrūkti ir sukelti trombembolines komplikacijas;
- 4) aterominė plokštelė silpnina kraujagyslės sienelę, toje vietoje gali susidaryti aneurizma arba kraujagyslė gali plyšti. Aterosklerozinis procesas dažniausiai paliečia širdies, smegenų, inkstų, kojų ir plonųjų žarnų kraujagysles [34].

Aterosklerozė gali vystytis dėl daugelio priežasčių. Tai daugiaveiksniė liga sukeliama genetinių, aplinkos ir pastarųjų veiksnių tarpusavio sąveikos [11]. Koreguojami širdies ligų rizikos veiksniai yra dislipidemija, hipertenzija, rūkymas, hiperglikemija ir cukrinis diabetas, nutukimas, hipodinamija, stresai, biocheminiai kraujo pokyčiai – hiperfibrinogenemija, hiperurikemija, hiperlipidemija, suaktyvėjusi krešėjimo sistema ir kt. [60]. Padidėjusi MTL cholesterolio koncentracija yra svarbus rizikos veiksnys širdies ir kraujagyslių ligoms atsirasti [51]. Aplinkos veiksniai, kaip oro užterštumas, infekcija, psichosocialinis stresas, kaloringas maistas, sumažėjęs fizinis aktyvumas padidina IL-6 sekreciją makrofaguose, riebalinio audinio

ląstelėse – taip skatinamas koronarinės širdies ligos vystimasis [42] ir padidėjusi miokardo infarkto rizika [64].

Nekoreguojami rizikos veiksniai – tai amžius, lytis, rasė, genetiniai veiksniai [33]. Rizikos veiksnių svarba ir jų korekcijos nauda yra ištirta ir įrodyta, kad apie 50 procentų ligonių, sirgusių miokardo infarktu ar nestabilia krūtinės angina, neturi klasikinių rizikos veiksnių [65], todėl išlieka aktuali aterosklerozės nustatymo problema. Viena iš pirmųjų kovos su priešlaikine koronarine širdies liga sąlygų yra sumažinti rizikos veiksnių skaičių ir jų įtaką. Jau neabejojama, kad yra priežastinis ryšys tarp lipidų, pirmiausia hipercholesterolemijos, endotelio savybių kitimo ir aterosklerozės [47].

3.2. Aterosklerozės patogenezė

Remiantis „atsako į pažeidimą“ klasikine teorija, ateroskleroziniai kraujagyslės pakenkimai yra atsakas į bet kokio pobūdžio arterijų endotelio pažeidimą [65]:

1) aterosklerozinį procesą inicijuoja endotelio pažeidimas (tai atlieka rizikos faktoriai – hiperbetalipoproteinemija, imuniniai kompleksai, hipertenzija, cheminės medžiagos, cigarečių rūkymas ir kt.);

2) lygiųjų raumenų proliferaciją intimoje, jų migravimą iš medios į intimą skatina mitogeniniai faktoriai – transformuojantis augimo faktorius (TKAF), fibroblastų augimo faktorius (FAF), sintetinami makrofaguose, endoteliocituose, lygiųjų raumenų ląstelėse [44];

3) makrofagai: monocitai prisijungia prie pažeistų endoteliocitų, emigruoja į intimą, transformuojasi į makrofagus, kurie fagocituoja lipidus ir virsta ksantominėmis ląstelėmis, savo membranoje turinčiomis dvejopus receptorius – LMTL ir modifikuotus MTL receptorius; pastarieji prijungia pakitusius (oksiduotus) MTL. Be to makrofagai gamina interleukinus IL-1 ir TNF, sukeliančius fibroblastų chemotaksį, proliferaciją, skatinančius reaktyvių deguonies formų susidarymą, kurie oksiduoja MTL [74];

4) hiperbetalipoproteinemija:

a) infiltruoja kraujagyslių sieneles;

b) intimoje β -lipoproteinus fagocituoja makrofagai ir susidaro ksantominės ląstelės;

c) β -lipoproteinai (MTL) pažeidžia endotelio ląsteles (didina jų pralaidumą, skatina monocitų adheziją);

d) oksiduoti MTL:

✓ pažeidžia endotelį;

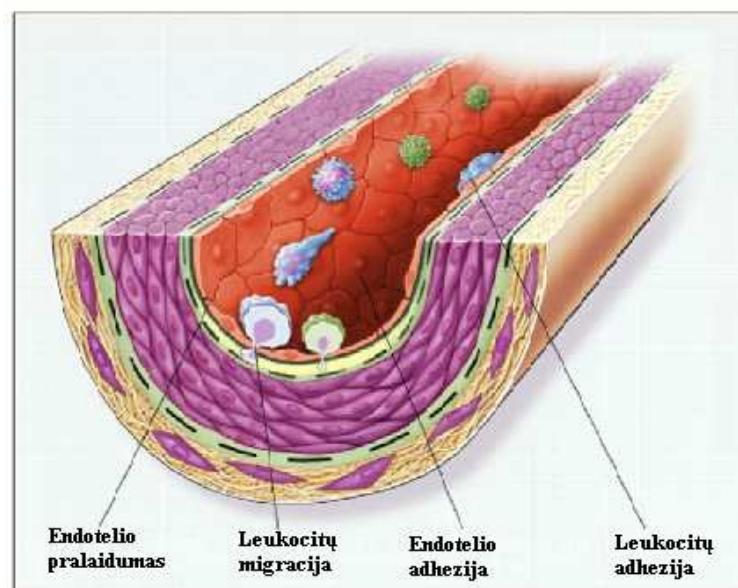
✓ pažeidžia lygiųjų raumenų ląsteles;

✓ skatina ksantominių ląstelių susidarymą [66].

Arterijų sienelę sudaro trys sluoksniai: vidinis (*intima*), kurį sudaro endotelinės ląstelės, vidurinis (*media*), kurį sudaro lygiųjų raumenų ląstelės ir išorinis (*adventicia*), kurį sudaro jungiamasis ir riebalinis audiniai. Kraujagyslių sienelės cholesterolio nesintetina, jis patenka iš kraujo. Sveiką kraujagyslių sienelę laisvai pereina tik DTL, o chilomikronai ir LMTL pro ją neprasiskverbia. MTL gali pereiti tik vidinį endotelinių ląstelių sluoksnį ir iš subendotelinio tarpo receptoriniu būdu patekti į vidurinio sluoksnio lygiųjų raumenų ląsteles [44].

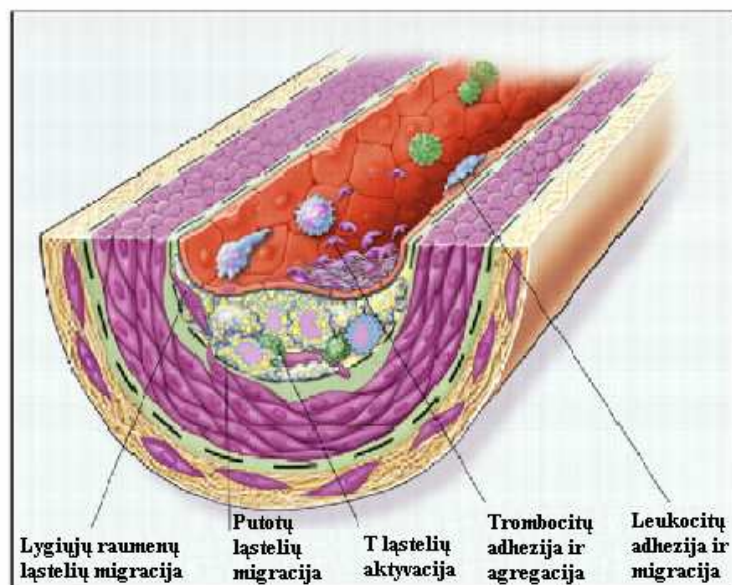
3.3. Ateromos vystymosi raida

Pažeidimai gali būti įvairūs – nuo endotelio ląstelių funkcijos sutrikimo iki jų suirimo ir nusilupimo [65]. Pirmas aterogenezės atsiradimą sąlygojantis veiksnys yra endotelio pažeidimas, kurį sukelia šie veiksniai: oksiduoti mažo tankio lipoproteinai, modifikuoti MTL, laisvieji radikalai, cukrinis diabetas, hipertenzija, genetiniai veiksniai, infekciniai mikroorganizmai, ir kt. [19]. Susikaupę uždegiminės ląstelės makrofagai ir T limfocitai apatiniame endotelyje skatina jo disfunkciją, todėl aktyvinamos adhezijos molekulės, kurios sąveikauja su uždegiminėmis ląstelėmis ir susidaro „atsako“ grandinė [61] [1 pav.].

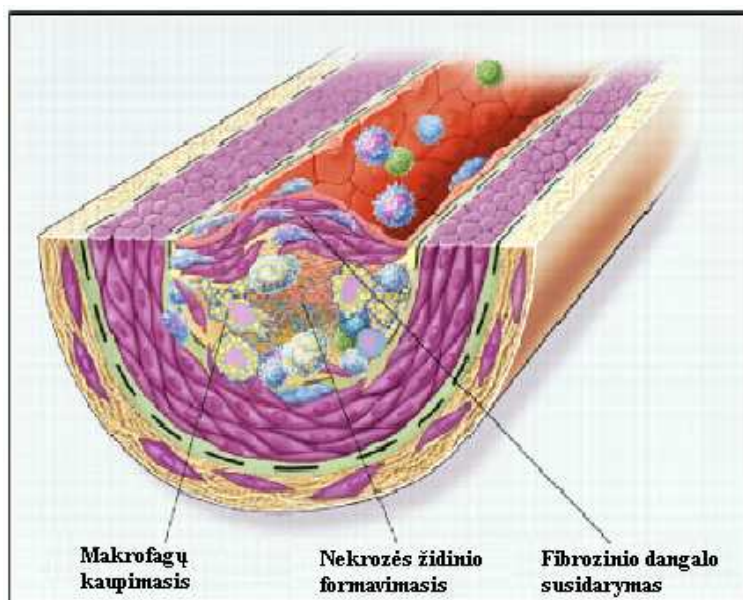


1 pav. Endotelio funkcijos sutrikimas esant aterosklerozei [61]

Kadangi fagocituoto cholesterolio kiekis neribojamas (skirtingai nuo jo patekimo per MTL receptorius), tai makrofagai virsta cholesterolį ryančiomis putliosiomis ląstelėmis. Šios ląstelės sudaro po endotelium riebalinę (geltonąją) dėmę [12]. Riebalinės dėmės sudėtyje yra lipidus fagocitavę monocitai, makrofagai (putliosios ląstelės) ir T limfocitai, kurie susijungia su įvairiu kiekiu lygiųjų raumenų ląstelių [13]. Jų migraciją stimuliuoja TKAF, FAF-2, transformuojantis augimo faktorius- β (TAF- β); T limfocitus aktyvina NNF- α , IL-2, trombocitų adheziją ir agregaciją – integrinai, P-selektinas, audinių faktorius ir kiti veiksniai [74] [2 pav.].

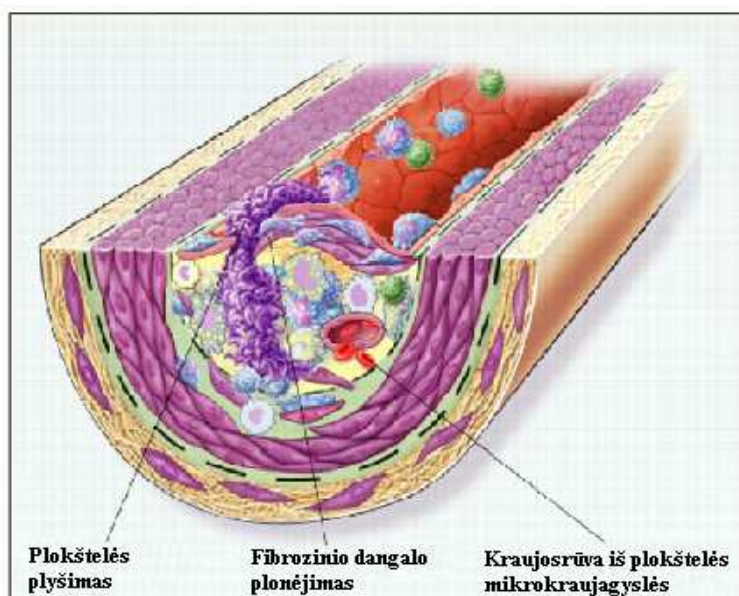


2 pav. Riebalinių dėmių formavimasis esant aterosklerozei [12, 13]



3 pav. Aterosklerozinių pažeidimų progresavimas [12, 61, 13]

Esant net nedideliame endotelinių ląstelių pažeidime (hipertenzija, stresas, lipidų peroksidacija), jų membranų pralaidumas padidėja, prie pažeistos vietos migruoja monocitai, jie prilimpa prie funkciškai pažeisto endotelio, patenka į *intimą*, kur virsta makrofagais [12]. Makrofagai gamina superoksido radikalą. Makrofagų kaupimąsi inicijuoja jų koloniją stimuliuojantis faktorius (M-KSF), MCB-1, oks-MTL. Progresuojant aterosklerozei ateromoje gausėja monocitų ir makrofagų, putliųjų ląstelių bei lygiųjų raumenų ir kolageno, tvirtėja fibrozinė kepurė [61] [3 pav.]. Ji dengia leukocitų, lipidų, žuvusių ląstelių mišinį, kuris formuoja nekrozinį židinį. Nekrozinis židiny yra apoptozės, proteolizinių fermentų aktyvinimo ir lipidų kaupimosi pradžia [53]. Riebalinei dėmei palaipsniui didėjant, didėja ateromos apimtis ir fibrozinė kepurė [13] [3pav.].



4 pav. Nestabili fibrozinė plokštelė esant aterosklerozei [20, 25, 40]

Ateromos stogelį (fibrozinę kepurę arba kapsulę) sudaro arterijų lygieji raumenys, kolagenas, elastinas, glikozaminoglikanai (GAG). Ši kepurė padengta kraujagyslių endotelium [40]. Nepakitęs ateromos endotelis yra svarbiausias veiksnys:

a) slopinantis trombų susidarymą ant ateromos paviršiaus bei lemiantis koronarinės arterijos tonusą;

b) slopinantis ateromos lygiųjų raumenų proliferaciją bei uždegiminį procesą [20, 25]. Fibrozinio dangalo plonėjimą skatina aktyvuotų makrofagų išskiriama metaloproteinazė ir proteolitiniai fermentai. Fermentai skatina jungiamojo audinio degradaciją ir plonėjančio fibrininio dangalo plyšimą, taip susiformuoja trombas ir vyksta arterijos okliuzija [65, 66] [4 pav.].

3.4. Lipidų svarba aterosklerozės patogenezei

Lipidų kiekių pokyčiai kraujyje yra vieni iš svarbiausių diagnozuojant širdies ir kraujagyslių ligas. Laboratorinių tyrimų pagalba galima nustatyti slaptą ligą, diagnozuoti pirmus požymius ar simptomus, nustatyti ligos etapą, diferencijuoti įvairias ligas, išaiškinti ligos aktyvumą ar pasikartojimą, įvertinti gydymo veiksmingumą. Lipidų apykaitos sutrikimų diagnostikai dažniausiai naudojami rutininiai laboratoriniai tyrimai: bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio, DTL cholesterolio bei TAG koncentracijų kraujo serume nustatymai [47].

3.4.1. Bendro cholesterolio koncentracijos pokyčių svarba

25-40% kraujo plazmoje esančio cholesterolio yra laisvo, o likęs yra esterifikuotas daugiausiai nesočiosiomis riebalų rūgštimis. Nors dalį cholesterolio kūnas gauna su maistu, jį taip pat iš paprastesnių molekulių susintetina kepenys ir kiti audiniai. Beveik 90% sintezės

vyksta kepenyse ir virškinimo trakte; periferinės ląstelės ir kiti organai priklauso nuo cholesterolio tiekiamo per medžiagų apytaką [56]. Kadangi cholesterolis ir jo esteriai yra hidrofobinės medžiagos, tai kraujo plazmoje jie būna lipoproteinų (LP) sudėtyje. Taip cholesterolis ir jo esteriai kraujyje būna chilomikronų, labai mažo tankio lipoproteinų (LMTL), MTL ir DTL sudėtyje [33, 63]. Kadangi chilomikronų gyvavimo pusperiodis yra maždaug 1 valanda, tai bendrasis kraujo cholesterolis įvardijamas kaip LMTL cholesterolio, MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio suma. Padidėjęs cholesterolio kiekis iš pradžių nesukelia jokių ligos simptomų, kol nepažeidžiamos kraujagyslės, o tai gali įvykti padidėjus kraujospūdžiui, rūkant, esant dažnoms stresinėms situacijoms ir t. t. Todėl nustatyti bendrojo cholesterolio kiekį kraujyje yra labai svarbu, nes tai yra vienas iš žymenų, rodančių aterosklerozės grėsmę [63].

Epidemiologiniais tyrimais įrodytas ryšys tarp padidėjusios koronarinės širdies ligos (KŠL) rizikos ir padidėjusio cholesterolio kiekio kraujyje. Sumažinus bendrojo cholesterolio kiekį 1%, rizika susirgti KŠL sumažėja 1,5-3% [62, 73]. Sergant koronarine širdies liga ar kitomis kraujagyslių ligomis ne tik padidėja bendrojo cholesterolio ir MTL cholesterolio koncentracija, bet ir sumažėja DTL cholesterolio koncentracija. Padidėjusio cholesterolio kiekio poveikis organizmui ilgą laiką gali būti nepastebimas, todėl vyresniems kaip 30 metų žmonėms rekomenduojama kartą per metus išsitierti cholesterolio kiekį kraujyje [63]. Dažniausia bendrojo cholesterolio tyrimo indikacija yra aterosklerozės rizikos nustatymas bei atsako į gydymą lipidų kiekį mažinančiais vaistais įvertinimas [46]. Esant hipercholesterolemijai, reikalinga iširti lipidų spektrą (MTL cholesterolio, triacilglicerolių ir DTL cholesterolio koncentracijas) [54]. Sveikų asmenų lipidų spektrą rekomenduojama tirti, jei cholesterolio koncentracija kraujo serume >6,5 mmol/l, turintiems rizikos veiksnių – didesnė nei 5,2 mmol/l, o sergantiems širdies liga – neatsižvelgiant į cholesterolio kiekį. Jei cholesterolio koncentracija yra didesnė už 7,8 mmol/l, gerokai didėja širdies ligų progresavimo rizika [47]. Svarbu nustatyti aterogeniškumo indeksą: bendrojo cholesterolio ir DTL Ch santykis <3 yra pageidaujamas, 4 – padidėjęs, o >4,5 – gerokai padidėjęs, rodantis, kad hiperlipidemiją būtina gydyti [33, 79].

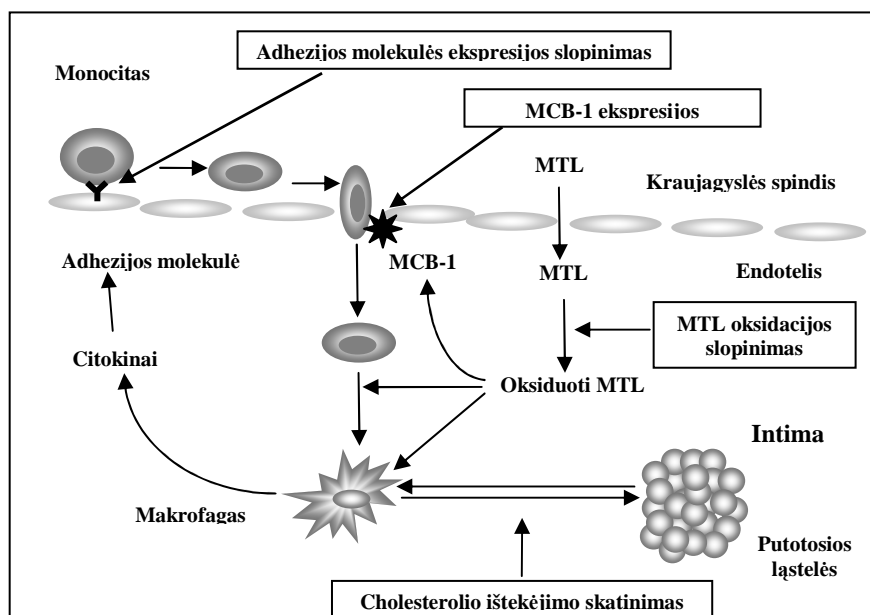
Sumažinus bendrojo cholesterolio ir MTL cholesterolio koncentracijas, jau susidariusi daug cholesterolio turinti aterosklerozinė plokštelė stabilizuojasi, atsigauna ar gerėja endotelio funkcija, normalizuojasi trombocitų agregacija, leukocitų adhezija, fibrinolizė, kraujagyslių vazodilatacinės savybės [33].

3.4.2. Mažo tankio lipoproteinų poveikis aterogenezėje

MTL yra 60-70% viso kraujo plazmoje esančio cholesterolio, dar vadinamo β -cholesteroliu. Pagrindinė MTL funkcija – pernešti cholesterolį ir cholesterolio esterius iš sintezės

vietos kepenyse ir žarnų gleivinėje į periferinių audinių ląsteles [46]. Didžioji MTL dalis susidaro kraujo plazmoje iš tarpinių lipoproteinų (TL), dalis jų gali susidaryti ir kepenyse. Mažo tankio lipoproteinuose esantis cholesterolis neturi viršyti 3,4 mmol/l [47]. Jo perteklius yra ląstelei pavojingas, nes kaip tik šiuose lipoproteinuose esantis cholesterolis yra aterogeniškas [7]. Širdies vainikinių kraujagyslių susiaurėjimas pablogina kraujotaką, dėl to atsiranda skausmai širdies plote [17]. Kai susiaurėjusias kraujagysles staiga užkemša kraujo krešulys, kraujotaka sutrinka ir širdies arba smegenų audinys negauna pakankamai kraujo. Tada ištinka širdies infarktas arba smegenų insultas [63].

MTL cholesterolis yra skirtingo dydžio dalelių heterogeninė grupė, mažesnės dalelės yra aterogeniškesnės [60]. Didelis cholesterolio kiekis ląstelėje slopina ir MTL receptorių sintezę. Nedidelė dalis (apie 10%) MTL gali patekti į periferinių audinių ląsteles nereceptorinės endocitozės (pinocitozės) būdu. Dalis likusiųjų kraujyje MTL grįžta į kepenis, kur degraduoja. Kuo daugiau MTL lieka kraujyje, tuo daugiau jų oksiduojasi (ypač trūkstant antioksidatorių: α -tokoferolio bei β -karoteno) [23]. Oksiduotus MTL fagocituoja makrofagai, susidaro putliosios ląstelės, kurios pažeidžia lygiuosius raumenis, kaupiasi ant kraujagyslių endotelio, išskiria oksiduotą cholesterolį, kuris sudaro plokšteles ir leidžia toliau formuotis ateroskleroziniams pažeidimams [39]. Nekrozinis židiny yra apoptozės, proteolitinių fermentų aktyvinimo ir lipidų kaupimosi pradžia. Padidėjusi ateroma ženkliai susiaurina arterijos spindį ir gali sukelti kritinę stenozę [12]. Kol tokių ateromų endotelio funkcija nesutrikusi, jos tik fizinio krūvio ar nervinės įtampos metu trikdo miokardo aprūpinimą krauju ir sukelia trumpalaikę miokardo subendokardinių sluoksnių išemiją bei pažeidimą [57].



5 pav. MTL įtaka aterosklerozės formavimuisi [7]

MTL koncentracijai kraujyje viršijus 100 mg/dl (2,6 mmol/l), pro pažeistą endotelį skverbiasi MTL. MTL oksiduojami ir kraujyje, kai jame išbūna ilgesnį laiką, ir lygiųjų raumenų

ląstelėse ar subendoteliniame tarpe. Specifinės oksidacijos reakcijos apima nesočiųjų riebalų rūgščių (RR) peroksidaciją, cholesterolio hidroksilinimą ir apoproteinų aminorūgščių liekanų oksidaciją [21]. Oksiduoti MTL per specifinius „šiukšlinius“ receptorius patenka į makrofagus, kurie susikaupę endotelio pažeidimo vietose. Kartais MTL taip pakeičiami, kad įgauna antigeninių savybių, prieš juos susidaro antikūnai. Komplexams antigenas-antikūnas būdingas didelis aterogeniškumas, juos irgi fagocituoja makrofagai. Be to, oksiduoti MTL yra chemotaksiški kraujyje judantiems monocitams – jie didina monocitų adheziją (prilipimą) prie kraujagyslės sienelės ir skatina juos migruoti per kraujagyslės endotelį į subendotelinį tarpą [13], kur virsta putotosiomis ląstelėmis. Ši migracija susijusi su chemoatraktantų buvimu intimoje. Svarbiausi chemoatraktantai yra MCB-1 ir oksiduotų MTL komponentas Lyso-PC [14]. Pagrindinis MTL baltymas – apoB-100, kuris sąveikauja su MTL receptoriais, esančiais periferinių audinių membranose. Susidaro MTL apoB-100 ir receptoriaus kompleksas, kuris endocitozės būdu patenka į ląsteles. Jose lizosomų hidrolazės hidrolizuoja MTL baltymus ir lipidus. Monocitų chemotaksio baltymas-1 yra aptinkamas ankstyvose aterosklerozės stadijose ir šis junginys sintetinamas endotelio ląstelėse arba makrofaguose. Yra nustatyta, kad oksiduoti MTL inhibuoja makrofagų judrumą ir to pasekoje makrofagai ir putotosios ląstelės negrįžta į cirkuliacinius srautus [26]. Moksliniais tyrimais yra nustatyta, kad oks-MTL yra svarbus ikiklininis aterosklerozės vystimosi žymuo [81].

Plyšusioje aterosklerotinėje plokštelėje daugiau nei 40% tūrio sudaro lipidai. Manoma, kad oks-MTL yra pavojingiausi ankstyvam aterosklerozės pasireiškimui, nes įtakoja endotelio funkcijų suprastėjimą, mažina aterosklerozinių plokštelių stabilumą bei jos progresavimą [79] [5 pav.].

3.4.3. Didelio tankio lipoproteinų antiaterogeninė reikšmė

Cholesterolis sintetinamas beveik visose organizmo ląstelėse, bet jo molekulės ciklopentano perhidrofenantreno ciklinė struktūra organizme neskaidoma. Todėl būtina panaudoto cholesterolio pernaša iš periferinių audinių į kepenis, kur didžioji jo dalis sunaudojama tulžies rūgščių sintezei ir hepatoenteralinės apykaitos dėka šalinama su tulžimi.

Apie 25% viso kraujo plazmoje esančio cholesterolio yra didelio tankio lipoproteinuose. Diskiniai DTL susidaro kepenyse ir kraujyje iš TL. Jie perneša fosfolipidus ir šiek tiek laisvo cholesterolio. Katalizuojant fermentui lecitincholesteroliltransferazei (LChAT), jie palaipsniui tampa sferiniais DTL, užpildytais cholesterolio esteriais. Šio proceso metu jie sugeba ištraukti cholesterolį iš kitų lipoproteinų bei iš periferinių audinių, net iš putliųjų ląstelių [7]. Sferiniai DTL nuneša šį cholesterolį į kepenis. Taigi, didelio tankio lipoproteinai atlieka „antiaterogeninį“ vaidmenį, kadangi jie šalina iš audinių cholesterolį ir mažina jo kaupimąsi arterijų sienelėse

[80]. DTL cholesterolio (α -cholesterolio, nes DTL dar vadinami α -lipoproteinais) rekomenduojama ne mažiau kaip 0,91 mmol/l vyrams ir ne mažiau kaip 1,2 mmol/l moterims. Nustatyta, kad didelio tankio lipoproteinų kiekis vyrų kraujyje mažesnis, gal dėl to vyrai dažniau serga miokardo infarktu ar stenokardija [63].

Esant ir nedideliame bendro cholesterolio padidėjimui kartu nustatyta didelė DTL cholesterolio koncentracija atlieka apsauginę funkciją [4, 48]. DTL sudėtyje esantis fermentas paraoksonazė apsaugo MTL nuo oksidacijos [55, 59]. Tuo tarpu neturintys paraoksonazės DTL tokiu poveikiu nepasižymi [15, 55]. Kraujo serumo DTL cholesterolio koncentracija, mažesnė negu 0,9 mmol/l, jau yra nepriklausomas aterosklerozės rizikos veiksnys [1]. Sergant koronarine širdies liga ir kitomis kraujagyslių ligomis, padidėja ne tik bendrojo cholesterolio ir MTL cholesterolio koncentracija, bet ir sumažėja DTL cholesterolio koncentracija. Epidemiologiniais tyrimais yra nustatytas atvirkštinis ryšys tarp DTL cholesterolio kiekio ir KŠL rizikos [59]. Asmenys, kurių DTL cholesterolio kiekis mažesnis, turi gerokai didesnę polinkį sirgti KŠL nei tie, kurių DTL cholesterolio koncentracija didelė [29, 83]. Bendro cholesterolio koncentracija gali būti padidėjusi antiaterogeninio cholesterolio sąskaita ir aterosklerozė negrėsia, nes ji turintys DTL iš kraujo patenka į kepenis. Jose iš cholesterolio sintetamos tulžies rūgštys, kurios panaudojamos žarnyne ir palaipsniui šalinamos (hepatoenteralinė apykaita). Todėl DTL cholesterolis vadinamas antiaterogeniniu (didesnius jų kiekius turi jauni asmenys, sportininkai, kavos mėgėjai bei vartojantys alkoholį). Pagrindinė didelio tankio lipoproteinų funkcija – iš periferinių audinių grąžinti cholesterolį į kepenis, tuo pasireiškia jų antiaterogeninis veikimas [26] [1 lentelė].

1 lentelė. DTL Cholesterolio antiaterogeninis veikimas [26]

DTL poveikis	Mechanizmas
Aterosklerozės pažeidimo formavimosi slopinimas	Grįžtamoji cholesterolio pernaša
Monocitų adhezijos prie endotelio ląstelių slopinimas	Citokinų gamybos mažinimas ir adhezijos molekulių slopinimas
Trombozės mažinimas	Antitrombinių ir profibrolitinių endotelio savybių moduliacija
Antioksidacinis poveikis	Paraoksonazės moduliacija
Ląstelių žūties mažinimas	Apoptozės slopinimas
Ląstelių proliferacijos mažinimas	Lygiųjų raumenų ląstelių proliferacijos slopinimas

3.4.4. Triacilglicerolių įtaka aterogenezei

TAG sudaro didžiausią žmogaus organizmo lipidų dalį. Žmogaus organizmo riebaluose vyrauja TAG, kurių sudėtyje daugiausiai yra oleino ir palmitino rūgščių [46]. Su maistu gauti TAG vadinami egzogeniniais, o susintetinti organizme – endogeniniais. Endogeniniai TAG daugiausiai sintetinami kepenų, riebalinio audinio, plonosios žarnos gleivinės ląstelių endoplazminiame tinkle. Kadangi visi TAG yra hidrofobinės medžiagos, krauju jie pernešami lipoproteinų sudėtyje: egzogeninius TAG po periferinius audinius išnešioja chilomikronai, o endogeninius – LMTL [15, 36].

TAG koncentracija kraujyje priklauso nuo amžiaus, lyties, patologinių pokyčių (pvz. nutukimo). Rekomenduojama jų koncentracija kraujo serume vyrams <1,88 mmol/l, moterims – <1,6 mmol/l [47].

Įvairių atliekamų studijų tyrimais buvo parodytas stiprus nepriklausomas ryšys tarp plazmos TAG koncentracijos ir tikimybės ateityje susirgti širdies-kraujagyslių ligomis [41]. Atliktų tyrimų duomenys rodė, kad TAG koncentracijos padidėjimas kraujo serume vienu mmol/l padidina širdies-kraujagyslių ligų riziką 32% vyrams ir 76% moterims nepriklausomai nuo esamos kraujyje DTL cholesterolio koncentracijos [48]. Nors triacilglicerolių ir KŠL rizikos ryšys nėra patvirtintas, tačiau kai kuriais tyrimais nustatyta tiesioginė priklausomybė tarp padidėjusio TAG kiekio ir KŠL rizikos [29, 83].

3.5. C reaktyvusis baltymas – ateriosklerozės uždegimo žymuo

Aterogeneze yra sudėtingas procesas, kurio patofiziologiją XIX amžiuje pradėjo tirti C. Von Rokitanskis (1844 m. jis sukūrė teoriją, teigiančią, kad arterijų sienelę pažeidžia ant jų vidinės sienelės iš kraujo nusėdusios medžiagos) ir R. Virchovas (1856 m. jis teigė, kad arterijos intimos hiperplazija yra vietinio uždegiminio proceso padarinys) [10]. Pastaruoju dešimtmečiu keitėsi ateriosklerozės patogenezės samprata. Ateriosklerozė yra apibūdinama kaip lėtinis uždegiminis procesas [70]. Daugelis mokslinių tyrimų parodė, kad kraujagyslių sienelėje besivystantis uždegimas turi lemiamą reikšmę ateriosklerozei prasidėti ir progresuoti [27].

„Ūminės fazės reakcija“ pasireiškia tokiais simptomais kaip karščiavimas, nuovargis ir bendras negalavimas, sukeltas infekcijos, uždegimo ar traumos. Serumo baltymai, kurių kiekis uždegimo metu padidėja ar sumažėja, vadinami teigiamais ar neigiamais ūminės fazės baltymais. Šiuo metu C reaktyvusis baltymas (CRB) yra geriausiai žinomas klasikinis ūmios fazės baltymas. Šioje grupėje yra dar daug kitų baltymų, tokių kaip serumo amiloidas A(SAA), fibrinogenas, prokalcitoninas, haptoglobinas, α -haptoglobinas, α_1 rūgštusis glikoproteinas, ceruloplazminas, α_1 antitripsinas [24].

CRB koncentracija kraujo serume atspindi jo sintezės kepenyse greitį. CRB koncentracijos padidėjimas kraujyje yra atsakas į uždegiminių citokinų (interleukino-6), sekreciją. Klinikiniais tyrimais įrodyta [49], kad aterominės plokštelės progresavimas ir jos plyšimas gali būti nuspėjami remiantis padidėjusia CRB koncentracija. Miokardo infarktas paprastai yra susijęs su padidėjusia CRB koncentracija prieš kelias valandas iki skausmų krūtinėje pradžios [46, 49]. CRB taip pat buvo aptiktas ateriosklerozinėse plokštelėse, susijungęs su dalinai suirusiais mažo tankio lipoproteinais [46].

Atliktos sveikatos studijos parodė, kad matuojant CRB koncentraciją galima nuspėti miokardo infarktą ir insultą: kai CRB kiekis $<0,55\text{mg/l}$ – rizika lygi 1,0; kai CRB- $1,15\text{-}2,10\text{ mg/l}$ – rizika lygi 2,6, o kai CRB $>2,11\text{ mg/l}$ – rizika lygi 2,9. Netgi minimaliai padidėjusios CRB reikšmės (iki $2\text{-}3\text{ mg/l}$) padvigubina aterotrombinių atvejų riziką. Naujausiais duomenimis sveikiems asmenims CRB koncentracija turi būti $\leq 1\text{ mg/l}$ [49]. Jei CRB koncentracija kraujo serume yra $\geq 2\text{-}3\text{ mg/l}$, galima įtarti uždegimą, kuris nurodo galimą ateriosklerozės riziką. CRB koncentracija serume, siekianti apie 160 mg/l , rodo išplitusį infarktą, o apie 40 mg/l – ribotos apimties infarktą [71, 78]. CRB koncentracijos serume padidėjimas paprastai aptinkamas po 4-7 val., priklausomai nuo tyrimo jautrumo. CRB didėja ir mažėja greitai, pagal uždegiminio proceso aktyvumą, kas daro jį tinkamu žymeniu aptikti uždegimui. Įvairiais tyrimais įrodyta, kad remiantis uždegiminiais žymenimis galima prognozuoti širdies ir kraujagyslių ligų eigą ir baigtį [27].

3.6. Ateriosklerozės progresavimo mažinimas

Dabartiniu metu sukaupta daug duomenų apie ateriosklerozinių pažeidimų formavimąsi, progresavimą bei jų morfologinę struktūrą [9]. Atkreipiama dėmesys į lygiųjų raumenų ląstelių proliferacijos reikšmę formuojantis aterioskleroziniams kraujagyslių pažeidimams. Vykstant aterogenezei, reikšminga ne vien ląstelių proliferacija, bet ir jų mirtis, nes žuvus lipidų prisipildžiusioms ląstelėms formuojasi lipidinė ateriosklerozinės plokštelės šerdis [31]. Manoma, kad programuota ląstelių mirtis arba apoptozė taip pat svarbus aterogenezės veiksnys [45, 86]. Šie atradimai keičia požiūrį į ateriosklerozės gydymo bei profilaktikos strategiją ir suteikia naują kryptį veiksmingų vaistų kūrimui [9, 67].

Pagrindinis dėmesys gydant ateriosklerozę skiriamas mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos mažinimui [73]. Ateriosklerozės metu kraujagyslių sienelės ląstelės patiria oksidacinį stresą, didėja trombocitų agregacija, jos infiltruojasi lipidais. Todėl priemonės, mažinančios šiuos veiksnius, gali stabdyti ligos progresavimą. Pastaraisiais metais pateikta naujų įrodymų apie dažniausiai vartojamų vaistų bei tam tikrų profilaktikos priemonių poveikį ląstelių gyvybingumui [22]. Jas galima suskirstyti į kelias grupes:

1. Oksidacinį stresą veiksmingai slopina laisvuosius radikalus organizme nukenksminantys C ir E vitaminai [68]. Įrodyta, kad šie antioksidatoriniai vitaminai slopina ląstelių apoptozę [2, 34].

2. β -adrenoreceptorių ir kalcio jonų kanalų blokatoriai, kurie irgi slopina apoptozę [69] Manoma, kad nifedipinas slopina oksiduotų lipoproteinų sukeltą endotelio ląstelių apoptozę [38, 75].

3. Statinai ne tik mažina cholesterolio kiekį kraujyje, bet ir didina endotelio ląstelių gyvybingumą, slopindami kraujagyslių endotelio ląstelių apoptozę [6, 8]. Nustatyta, kad statinų grupės vaistai mažina trombocitų agregaciją, slopina uždegiminių citokinų išsiskyrimą iš makrofagų bei silpnina T-limfocitų poveikį endotelio ląstelėms [5,52]. Taigi statinai apsaugo endotelio ląsteles nuo apoptozės, mažina ir aterosklerozinės plokštelės plyšimo galimybę, slopina kraujagyslės sienelės ląstelių proliferaciją, atkuria ir endotelio funkciją [[30, 84]. Eksperimentiniais, epidemiologiniais bei klinikiniais tyrimais įrodyta, kad egzistuoja atvirkštinis ryšys tarp antioksidatorinių vitaminų ir sergamumo bei mirtingumo nuo koronarinės širdies ligos [81].

4. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

4.1. Tirtų asmenų bendra charakteristika

Naudojantis klinikinės diagnostikos laboratorijos registro duomenų baze buvo atrinkta 100 sąlyginai sveikų asmenų (50 moterų ir 50 vyrų) nuo 31 iki 60 metų amžiaus, kuriems 2006-2008 metų eigoje buvo nustatytos bendrojo Ch, DTL Ch, MTL Ch, TAG ir CRB koncentracijos kraujo serume ir 38 pacientai nuo 40 iki 60 metų sirgę ūminiu priekinės sienos miokardo infarktu.

Sąlyginai sveikieji asmenys buvo suskirstyti pagal amžių į tris grupes: 31-40 metų, 41-50 metų, 51-60 metų. Pacientai pagal amžių buvo suskirstyti į dvi grupes: 41-50 metų ir 51-60 metų. Papildomai sąlyginai sveikieji asmenys buvo suskirstyti pagal lytį. Visose grupėse buvo išanalizuoti biocheminių rodiklių ir uždegiminio žymens C reaktyviojo baltymo koncentracijos pokyčiai.

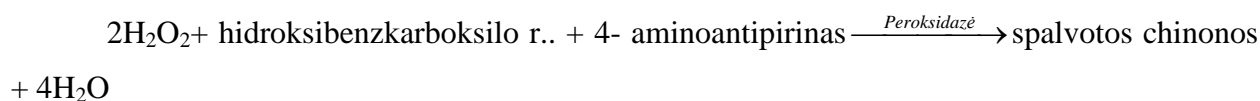
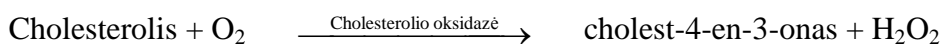
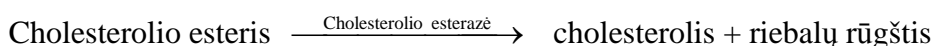
4.2. Tyrimo metodai

Bendrojo cholesterolio koncentracijos kraujo serume nustatymas

Bendrojo cholesterolio koncentracija kraujo serume buvo nustatoma klinikine chemine, automatine KonelabTM (Suomija) sistema (reagentai Thermo Fisher Scientific Oy, Suomija), bei naudojant vidaus kokybės kontrolinius serumus Lipotrol, Nortrol, Abtrol. Cholesterolio esterazė

katalizuoja cholesterolio esterų hidrolizę į laisvą cholesterolį ir riebalų rūgštis. Cholesterolio oksidazė katalizuoja laisvo cholesterolio (buvusio kraujo serume ir atlaisvinto iš cholesterolio esterų) oksidaciją į cholestenoną, išsiskiriant vandenilio peroksidui. Pastarasis, katalizuojant peroksidazei, oksiduoja hidroksibenzkarboksirūgštį ir 4-aminoantipiriną, susidarant raudonam chromoforui (chinonui), sugeriančiam 500-550 nm ilgio bangas. Šviesos sugerties pokyčiai yra tiesiog proporcingi cholesterolio koncentracijai [3, 16, 77].

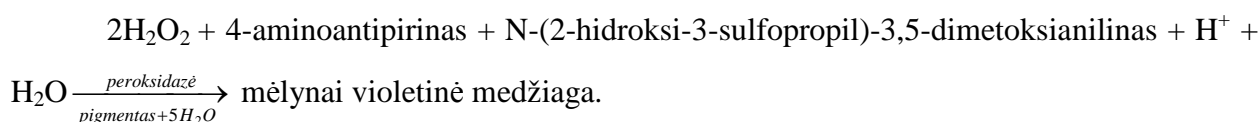
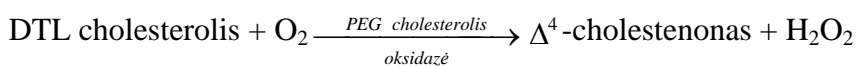
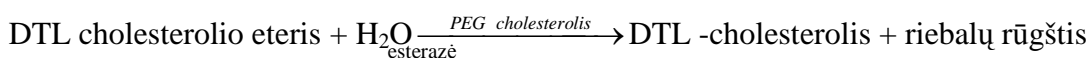
Reakcijų seka:



DTL cholesterolio koncentracijos kraujo serume nustatymas

DTL cholesterolio koncentracija kraujo serume buvo nustatoma klinicine chemine, automatine KonelabTM (Suomija) sistema (reagentai Thermo Fisher Scientific Oy, Suomija), bei taikant vidaus kokybės kontrolinį serumą Lipotrol. DTLCh matuojamas serume be išankstinio apdoravimo, automatizuotu metodu naudojant cholesterolio esterazės polietilenglikolio (PEG) modifikuotus fermentus ir dekstrano sulfatą. Kai cholesterolio esterazės ir oksidazės fermentai modifikuojami PEG, jie rodo selektyvų katalizinį aktyvumą lipoproteinų frakcijų atžvilgiu ir jų reaktyvumas didėja tokia tvarka: mažo tankio lipoproteinai < labai mažo tankio lipoproteinai ≈ chilomikronas < DTL. Esant magnio sulfatui, dekstrano sulfatas selektyviai formuoja vandenyje tirpius kompleksus su MTLCh, LMTL ir chilomikronais, kurie yra atsparūs PEG modifikuotiems fermentams. Cholesterolio koncentracija DTL-uose nustatoma fermentiniu būdu – cholesterolio oksidazė kartu su PEG sujungiama su amino grupėmis (apie 40%) [16, 76, 77].

Reakcijų seka:



MTL cholesterolio koncentracijos kraujo serume apskaičiavimas

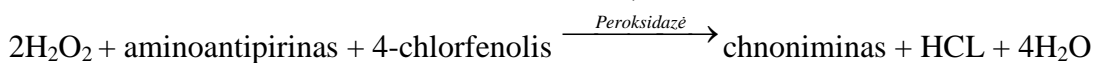
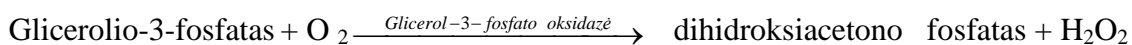
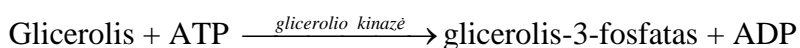
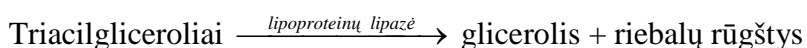
MTL cholesterolio koncentracija kraujo serume buvo nustatoma klinicine chemine, automatine KonelabTM (Suomija) sistema (reagentai Thermo Fisher Scientific Oy, Suomija), bei taikant vidaus kokybės kontrolinius serumus Lipotrol, Nortrol, Abtrol. [16, 77, 82]. Nustatomos bendrojo Ch, DTL Ch ir TAG koncentracijos, o MTL cholesterolio koncentraciją (mmol/l)

analizatorius išskaičiuoja tiesiogiai, pagal įvestą Friedewaldo formulę: MTL cholesterolis = bendrasis cholesterolis - (DTL cholesterolis + TAG/2,181).

Triacilglicerolių koncentracijos kraujo serume nustatymas

Triacilglicerolių koncentracija kraujo serume buvo nustatoma klinicine chemine, automatine KonelabTM (Suomija) sistema (reagentai Thermo Fisher Scientific Oy, Suomija), taikant vidaus kokybės kontrolinius serumus Lipotrol, Nortrol, Abtrol. Kraujo serumo triacilgliceroliai, katalizuojant fermentui lipoproteinazei (LPL), yra hidrolizuojami į glicerolį ir riebalų rūgštis. Glicerolis yra fosforilinamas į glicerolio-3-fosfatą, katalizuojant glicerolio kinazei (GK). Glicerolio-3-fosfatas, veikiant glicerolio-3-fosfato oksidazei, oksiduojamas į dihidroksiacetono fosfatą ir vandenilio peroksida. Vandenilio peroksidas reaguoja su 4-aminoantipirinu ir 4-chlophenoliu, katalizuojant peroksidazei, ir susidaro spalvotas chinoniminas, sugeriantis 510 nm ilgio bangas. Šviesos sugerties pokytis yra tiesiog proporcingas TAG koncentracijai [16, 32, 77].

Reakcijų seka:



C reaktyviojo baltymo koncentracijos kraujo serume nustatymas

C reaktyviojo baltymo koncentracija kraujo serume buvo nustatoma Nyco Card[®] READER II analizatoriumi, gamintojas Axis-Shield (reagentai Axis-Shield, Norvegija), naudojami CRB vidaus kokybės kontrolinius serumus.

CRB koncentracijai nustatyti yra naudojamas daugiapakopis imunometrinis tyrimas. Aparato testo duobutėje yra membrana, padengta imobilizuotais CRB specifiniais monoklonaliniiais antikūnais. Į aparatą įdedama praskiesto mėginio, kuriam tekant per membraną antikūnai sugauna C reaktyvų baltymą. CRB, pakliuvęs ant membranos, suriša aukso antikūno mišinį daugiapakopio tipo reakcijos metu. Plovimo tirpalas pašalina iš membranos nesurištą mišinį. Likusį skystį sugeria popierius, kuris yra po membrana. Metodas pagrįstas susidariusios spalvos intensyvumo matavimais. Spalvos intensyvumas proporcingas CRB koncentracijai mėginyje, kuris nustatomas kiekybiškai [18, 43].

4.3. Statistinė analizė

Duomenys išreikšti vidurkiu ± standartinė paklaida (Std. paklaida). Duomenys apdoroti statistiniu paketu SPSS 12,0 (*Version for Windows*). Dviejų nepriklausomų imčių vidurkių lyginimui buvo naudotas Student'o kriterijus (t-testas). Matavimo poroms naudotas t-kriterijus

priklausomoms imtims [80]. Ryšiai tarp kintamųjų įvertinti pasitelkta Pirsono koreliacija. Koreliacijos pagal apskaičiuotą Pirsono koreliacijos koeficientą, apibūdinamos taip:

- nuo 0,3 iki -0,3 – labai silpna arba jokios,
- nuo 0,3 iki 0,5 (nuo -0,3 iki -0,5) – silpna,
- nuo 0,5 iki 0,7 (nuo -0,5 iki -0,7) – vidutinė,
- nuo 0,7 iki 0,9 (nuo -0,7 iki -0,9) – stipri,
- nuo 0,9 iki 1,0 (nuo -0,9 iki -1,0) – labai stipri.

Skirtumai tarp grupių laikyti statistiškai reikšmingais, kai paklaidos tikimybė $p < 0,05$.

5. DARBO REZULTATAI

5.1. Aterosklerozės biocheminių rodiklių palyginimas sąlyginai sveikų asmenų įvairaus amžiaus ir skirtingos lyties grupėse

Ankstyvos aterosklerozės diagnostikai buvo nustatyti 100 sąlyginai sveikų asmenų kraujo serumo biocheminiai rodikliai bendrasis cholesterolis (BCh), didelio tankio cholesterolis (DTL Ch), mažo tankio cholesterolis (MTL Ch), triacilgliceroliai (TAG) ir uždegiminio proceso žymuo C reaktyvusis baltymas (CRB). Visi sąlyginai sveiki tirti asmenys buvo suskirstyti pagal amžių į tris grupes: I grupė – 31-40 metų asmenys ($n = 32$), II grupė – 41-50 metų asmenys ($n = 32$), III grupė – 51-60 m. asmenys ($n = 36$). Minėtų amžiaus grupių aterosklerozės biocheminių rodiklių ir C reaktyviojo baltymo koncentracijos kraujo serume pateikiamos 1 lentelėje.

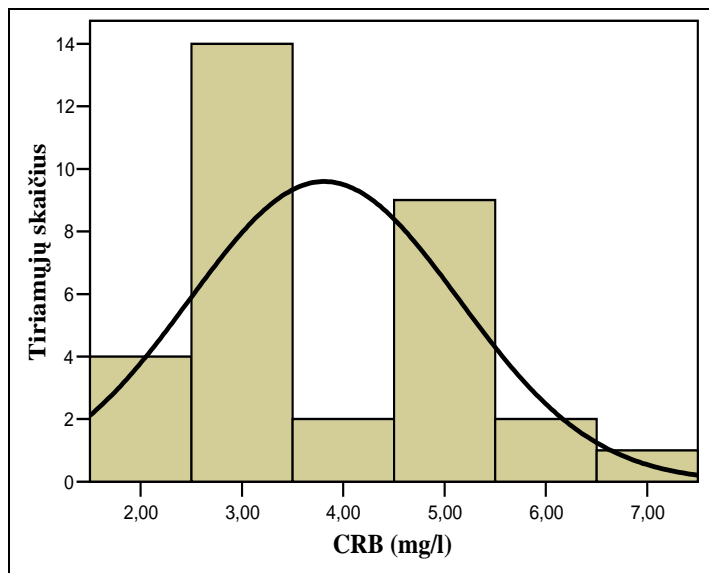
1 lentelė. Aterosklerozės biocheminiai rodikliai ir C reaktyvusis baltymas skirtingo amžiaus sąlyginai sveikų asmenų kraujo serume.

Rodiklis	31-40 m. asmenų grupė ($n = 32$)	41-50 m. asmenų grupė ($n = 32$)	51-60 m. asmenų grupė ($n = 36$)	Norma
B Ch (mmol/l)	5,20±0,60	5,47±0,84	5,48±1,04	<5,2
DTL Ch (mmol/l)	1,77±0,23	1,88±0,35	2,00±0,50	>0,9
MTL Ch (mmol/l)	2,98±0,53	3,15±0,63	2,98±0,74	<3,4
TAG (mmol/l)	2,17±0,52	2,17±0,34	2,09±0,52	$m < 1,6; v < 1,88$
CRB (mg/l)	3,81±1,33*	4,75±2,20*	5,56±1,78*	≤1,0

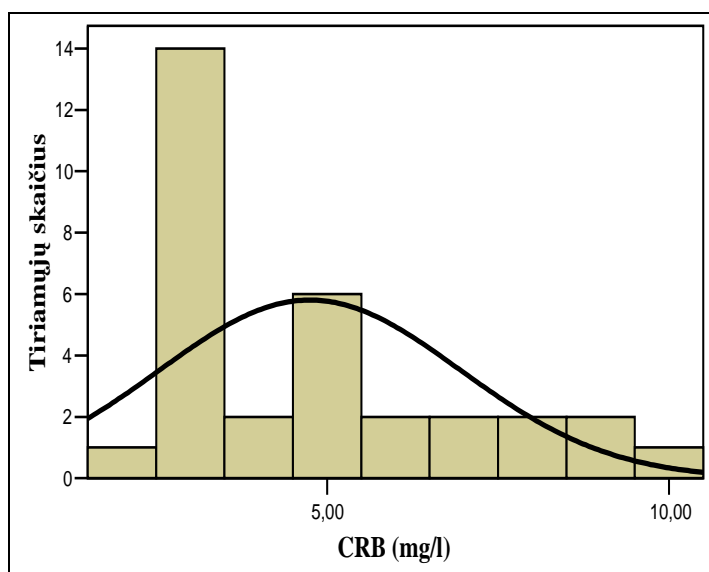
* $p < 0,05$

Iš 1 lentelės matyti, kad sąlyginai sveikų asmenų 31-40 metų amžiaus grupės visi ištirti kraujo serumo aterosklerozės biocheminiai rodikliai buvo normos ribose, išskyrus TAG koncentraciją, kuri buvo padidėjusi visose amžiaus grupėse. 41-50 metų bei 51-60 metų amžiaus

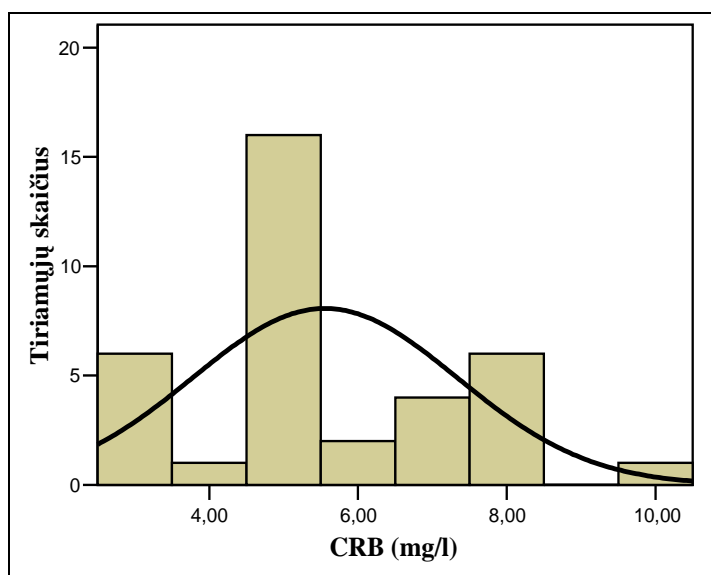
grupių asmenų kraujo serume nustatyta didesnė už normą BCh koncentracija – atitinkamai $5,47 \pm 0,84$ mmol/l ir $5,48 \pm 1,04$ mmol/l. CRB koncentracija visose amžiaus grupėse buvo virš normos ribų. Išsamiau analizuodami, įvertinome BCh, DTL Ch, MTL Ch, TAG vidurkių patikimumus, bet tarp jų patikimų skirtumų nenustatėme ($p > 0,05$). Palyginus CRB koncentraciją visose amžiaus grupėse nustatėme, kad 31-40 m. tiriamųjų grupėje CRB koncentracija statistiškai patikimai mažesnė nei 41-50 m. tiriamųjų grupėje ($t = -2,19$, $df = 31$, $p = 0,04$) ir statistiškai patikimai mažesnė už CRB koncentraciją 51-60 m. tiriamųjų grupėje ($t = -3,72$, $df = 31$, $p = 0,00$); 41-50 m. ir 51-60 m. tiriamųjų grupėse CRB koncentracijos patikimai nesiskyrė ($t = -1,74$, $df = 31$, $p = 0,17$). CRB pasiskirstymas visose amžiaus grupėse pavaizduotas 1-3 paveiksluose.



1 pav. CRB pasiskirstymas 31 -40 metų amžiaus grupėje



2 pav. CRB pasiskirstymas 41 -50 metų amžiaus grupėje



3 pav. CRB pasiskirstymas 51-60 metų amžiaus grupėje

CRB pasiskirstymo kreivės rodo ankstyvos aterosklerozės rizikos didėjimą vyresnio amžiaus asmenims. 31-40 metų amžiaus grupėje didžiausia CRB reikšmė buvo apie 4 mg/l, 41-50 metų amžiaus grupėje didžiausia CRB reikšmė buvo apie 5 mg/l, 51-60 metų amžiaus grupėje didžiausia CRB reikšmė buvo apie 6 mg/l.

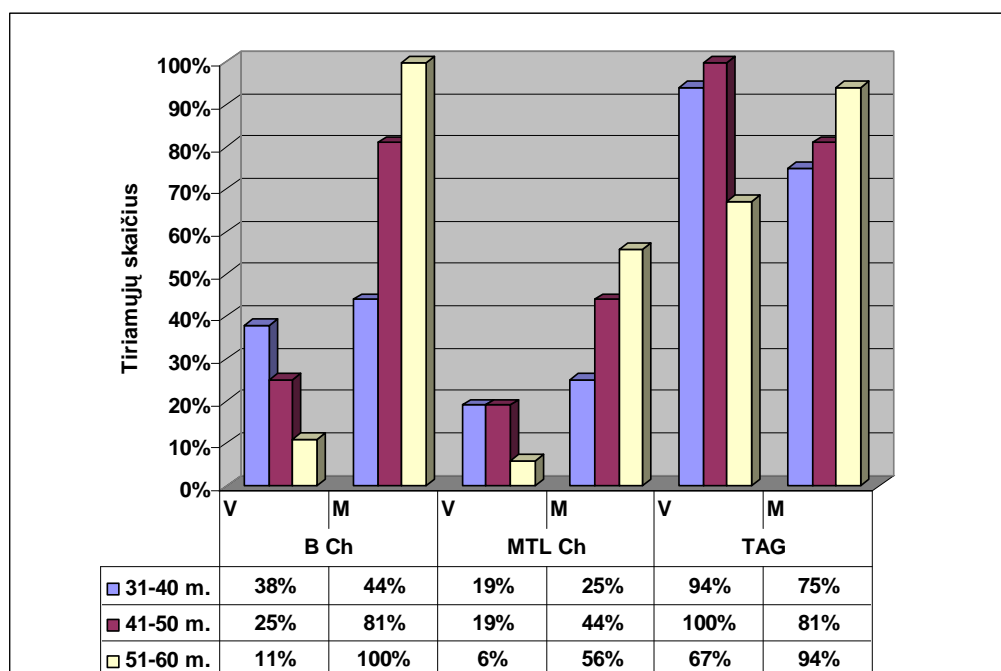
Kiekvieną amžiaus grupę suskirsčius pagal lytį, palyginome aterosklerozės biocheminius rodiklius ir C reaktyvųjų baltymą sąlyginai sveikų vyrų ir moterų grupėse (2 lentelė).

2 lentelė. Aterosklerozės biocheminiai rodikliai ir C reaktyvusis baltymas sąlyginai sveikų vyrų ir moterų grupėse

Rodiklis	31-40 metų		41-50 metų		51-60 metų	
	V (n = 16)	M (n = 16)	V (n = 16)	M (n = 16)	V (n = 18)	M (n = 18)
B Ch (mmol/l)	5,21±0,58	5,19±0,64	5,14±0,96*	5,79±0,56	4,81±1,02**	6,14±0,52
DTL Ch (mmol/l)	1,72±0,25	1,82±0,21	1,68±0,23	2,08±0,34***	1,76±0,26	2,24±0,58**
MTL Ch (mmol/l)	3,00±0,55	2,96±0,54	3,03±0,78	3,28±0,44	2,52±0,71**	3,43±0,40
TAG (mmol/l)	2,31±0,61	2,03±0,37	2,17±0,34	2,17±0,36	1,84±0,53**	2,34±0,36
CRB (mg/l)	3,31±1,14*	4,31±1,35	3,88±1,71*	5,63±2,33	4,83±1,58**	6,28±1,71

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

Lyginant visose amžiaus grupėse nustatytus rodiklius pagal lytį, rastas patikimai statistiškai mažesnis CRB rodiklis 31-40 metų vyrų grupėje ($t = -2,26$, $df = 29$, $p = 0,03$). 41-50 metų amžiaus grupėje vyrų grupėje nustatyti patikimai mažesni BCh ($t = -2,35$, $df = 30$, $p = 0,03$) ir CRB ($t = -2,42$, $df = 27,48$, $p = 0,02$), o moterų grupėje – patikimai didesnis DTL Ch ($t = -3,91$, $df = 30$, $p = 0,00$). 51-60 metų amžiaus grupėje vyrų kraujo serume nustatyti BCh, MTL Ch, TAG, CRB statistiškai patikimai mažesni nei šioje amžiaus grupėje moterų kraujo serume nustatyti rodikliai ($p < 0,01$), statistiškai patikimai didesnis DTL Ch nustatytas moterų kraujo serume ($p < 0,01$). 4 paveiksle pavaizduota sąlyginai sveikų asmenų su padidėjusiais virš normos aterosklerozės rodikliais pasiskirstymas pagal lytį ir amžiaus grupes.



4 pav. Sąlyginai sveikų asmenų su padidėjusiais virš normos aterosklerozės rodikliais, pasiskirstymas (%)

CRB koncentracija visų sąlyginai sveikų vyrų ir moterų kraujo serume buvo padidėjusi. DTL Ch koncentracija visose grupėse, sąlyginai sveikų vyrų ir moterų kraujo serume buvo normos ribose. Iš 4 paveikslo matyti, kad 31-40 metų ir 41-50 metų amžiaus grupėse padidėjusi TAG koncentracija buvo nustatyta didesniai tirtų vyrų skaičiui (norma; $m < 1,6$ mmol/l; $v < 1,88$ mmol/l), o padidėjusios B Ch (norma $< 5,2$ mmol/l) ir MTL Ch (norma $< 3,4$ mmol/l) koncentracijos – didesniai tirtų moterų skaičiui. Visų 51-60 metų amžiaus moterų kraujo serume nustatyta BCh koncentracija buvo virš normos ribų, 56% padidėjusi MTL Ch koncentracija, 94% padidėjusi TAG koncentracija. Šioje vyrų amžiaus grupėje 67% tirtųjų buvo padidėjusi TAG koncentracija.

5.2. Aterosklerozės biocheminių rodiklių palyginimas sirgusių miokardo infarktu įvairaus amžiaus asmenų grupėse

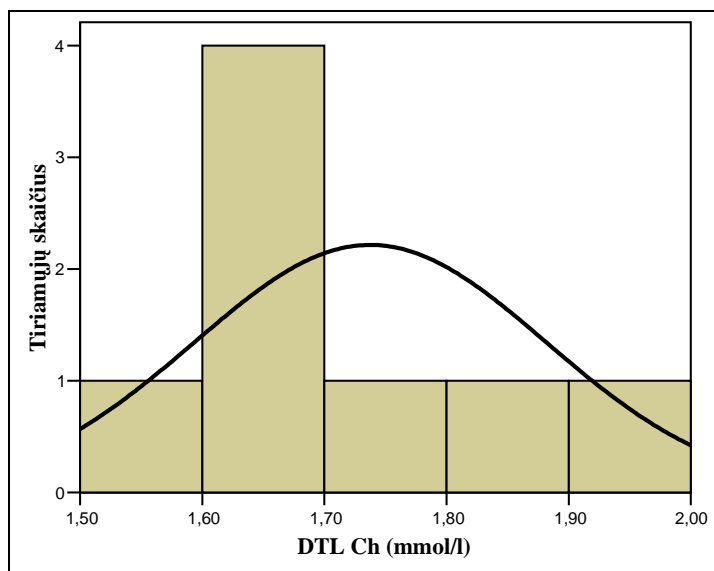
Sirgę miokardo infarktu (MI) asmenys buvo suskirstyti į dvi amžiaus grupes: I grupė – 41-50 metų asmenys (n = 8), II grupė – 51-60 metų asmenys (n = 30). Nustatytų biocheminių rodiklių ir CRB koncentracijų reikšmės pateiktos 3 lentelėje.

3 lentelė. Aterosklerozės biocheminiai rodikliai ir C reaktyvusis baltymas skirtingo amžiaus sirgusių miokardo infarktu asmenų kraujo serume.

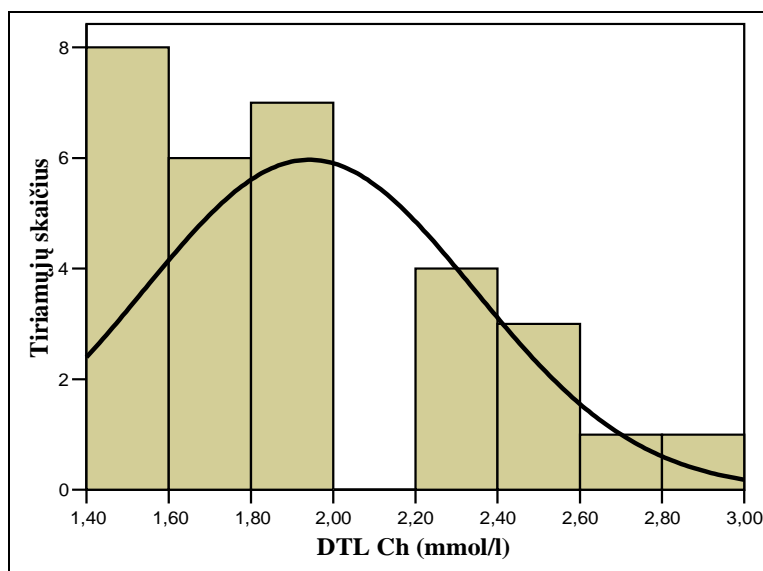
Rodiklis	41-50 m. ligonių grupė (n = 8)	51-60 m. ligonių grupė (n = 30)	Norma
B Ch (mmol/l)	6,99±0,63	7,18±0,89	<5,2
DTL Ch (mmol/l)	1,74±0,14	1,94 ±0,40**	>0,9
MTL Ch (mmol/l)	3,19±0,43	3,02±0,71	<3,4
TAG (mmol/l)	2,61±0,62	2,41±0,39	m < 1,6; v < 1,88
CRB (mg/l)	34,38±12,28	29,10±11,84	≤1,0

** p < 0,01

3 lentelės duomenys rodo, kad tiek 41-50 metų, tiek 51-60 metų asmenų su nustatytu miokardo infarktu grupėje iš nustatytų biocheminių aterosklerozės rodiklių BCh ir TAG vidutinės reikšmės yra virš normos ribų, o DTL Ch bei MTL Ch – normos ribose. Vidutinė CRB koncentracija abiejose amžiaus grupėse nustatyta beveik tris kartus didesnė už normalią reikšmę (>1,0 mg/l) ir yra atitinkamai 34,38±12,28 mg/l ir 29,10±11,84 mg/l. Paskaičiavus patikimumus tarp abiejų amžiaus grupių asmenų kraujo serume ištirtų rodiklių, nustatyta statistiškai didesnė DTL Ch koncentracija 51-60 metų asmenų amžiaus grupėje (t = -2,90, df = 7, p < 0,02). Kiti nustatyti rodikliai pagal amžiaus grupes patikimai nesiskyrė. Patikimai besiskiriančio DTLCh pasiskirstymas sirgusių miokardo infarktu asmenų kraujo serume parodytas 5-6 paveiksluose. Iš paveikslų matyti, kad 41-50 metų amžiaus grupėje maksimali DTL Ch reikšmė (1,74 mmol/l) yra mažesnė nei 51-60 metų amžiaus (1,94 mmol/l).



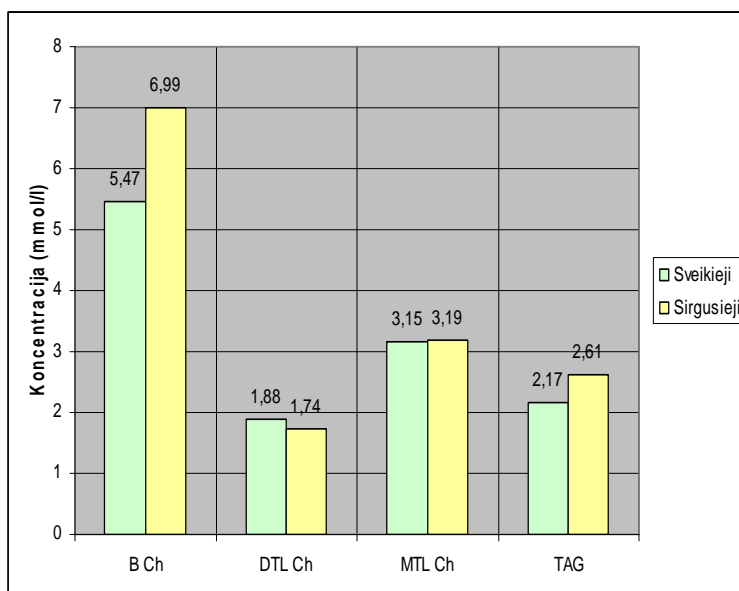
5 pav. DTL Ch pasiskirstymas 41-50 metų amžiaus grupėje



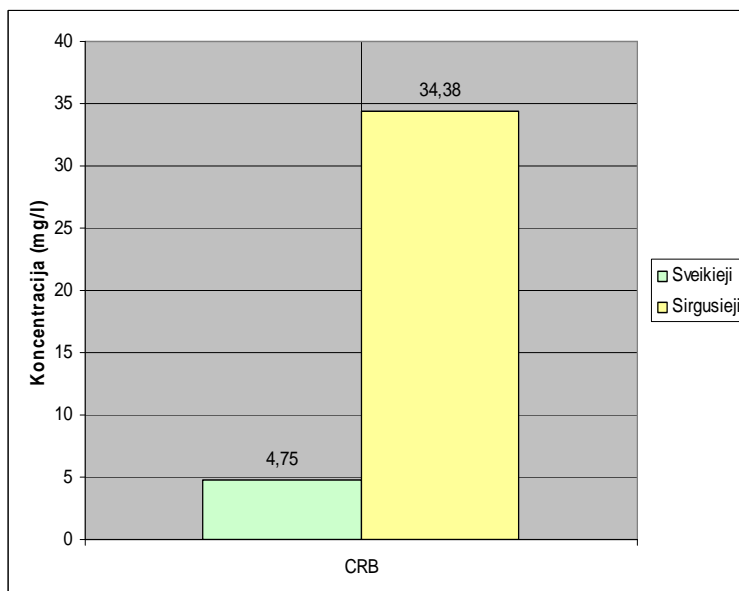
6 pav. DTL Ch pasiskirstymas 51-60 metų amžiaus grupėje

5.3. Aterosklerozės biocheminių rodiklių ir CRB koncentracijų palyginimas vienodo amžiaus sąlyginai sveikų asmenų ir sirgusių miokardo infarktu kraujo serume

Sąlyginai sveikų asmenų bei sirgusių miokardo infarktu to paties amžiaus grupės asmenų aterosklerozės biocheminių rodiklių BCh, DTL Ch, MTL Ch, TAG ir CRB palyginimas pateiktas 7-8 paveiksluose.

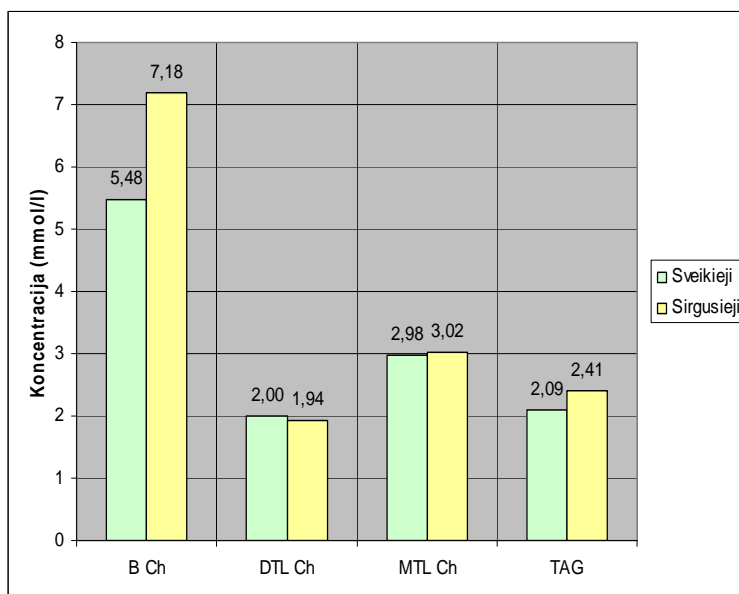


7 pav. 41-50 metų amžiaus grupės sąlyginai sveikų asmenų ir sirgusiųjų MI aterosklerozės biocheminių rodiklių palyginimas

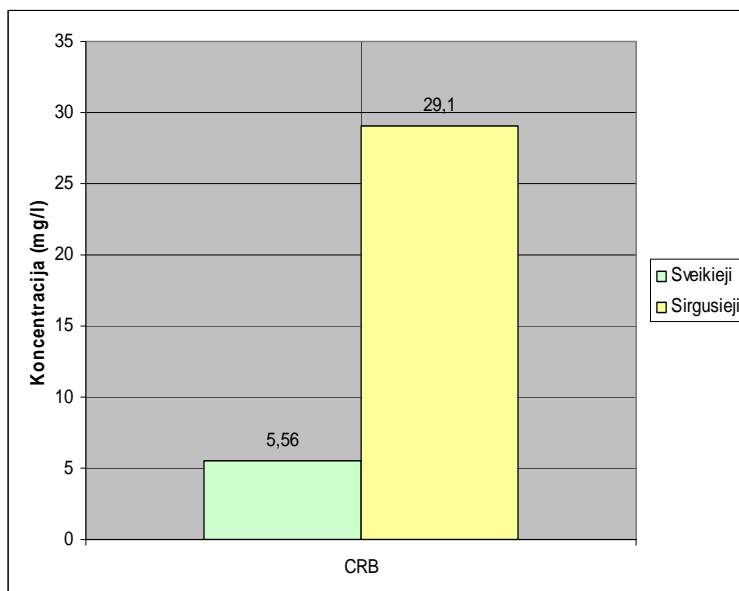


8 pav. 41-50 metų amžiaus grupės sąlyginai sveikų asmenų ir sirgusiųjų MI CRB koncentracijos palyginimas

Analizuojant rezultatus, gautus palyginus 41-50 metų amžiaus grupės sąlyginai sveikų asmenų ir sirgusiųjų MI aterosklerozės žymenų vidurkius, nustatyta, kad BCh $6,99 \pm 0,63$ mmol/l sirgusiųjų miokardo infarktu grupėje statistiškai patikimai ($t = 2,78$, $df = 7$, $p < 0,05$) didesnis, nei sąlygiškai sveikų asmenų grupėje nustatytas BCh vidurkis ($5,47 \pm 0,84$ mmol/l), o DTL Ch, MTL Ch, TAG vidurkiai sirgusiųjų ir sveikų asmenų grupėse statistiškai patikimai nesiskiria ($p > 0,05$). CRB vidutinė reikšmė nustatyta patikimai didesnė sirgusiųjų miokardo infarktu grupėje ($t = 6,69$, $df = 7$, $p < 0,001$).



9 pav. 51-60 metų amžiaus grupės sąlyginai sveikų asmenų ir sirgusiųjų MI aterosklerozės biocheminių rodiklių palyginimas

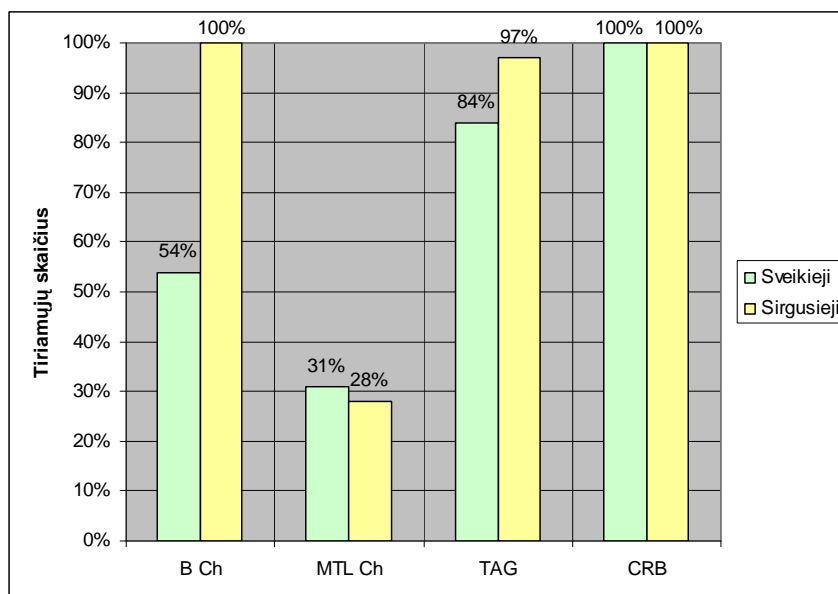


10 pav. 51-60 metų amžiaus grupės sąlyginai sveikų asmenų ir sirgusiųjų MI CRB koncentracijos palyginimas

Gauti duomenys rodo, kad 51-60 metų amžiaus grupėje nustatyti BCh ($7,18 \pm 0,89$ mmol/l) ($t = 6,64$, $df = 29$, $p < 0,001$) ir TAG ($2,41 \pm 0,39$ mmol/l) ($t = 2,59$, $df = 29$, $p < 0,001$) vidurkiausiai statistiškai patikimai didesni sirgusiųjų miokardo infarktu grupėje, o DTL Ch, MTL Ch, vidurkiausiai sirgusiųjų ir sveikų asmenų grupėse statistiškai patikimai nesiskiria ($p > 0,05$). Nustatyta statistiškai patikimai didesnė CRB koncentracija sirgusiųjų grupėje ($t = 10,60$, $df = 29$, $p < 0,001$) (10 pav.).

Atliekant išsamesnę bendro cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio, triacilglicerolių koncentracijų pokyčių analizę ankstyvai

aterosklerozės diagnostikai bei sirgusių MI, buvo atrinkti tie tiriamieji, kuriems šie rodikliai viršijo leistinas normas ribas (11 pav).



11 pav. Sąlyginai sveikų asmenų ir sirgusiųjų miokardo infarktu skaičius %, kurių kraujo aterosklerozės rodikliai viršijo normos ribas

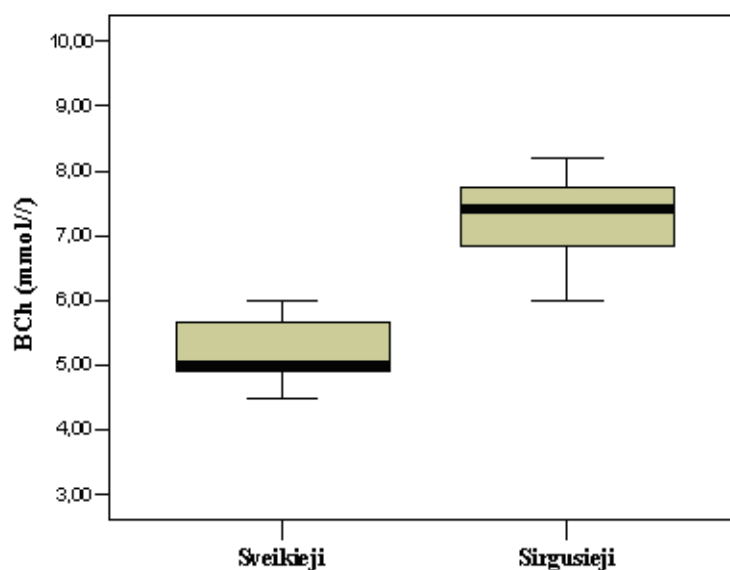
11 paveiksle pateikti duomenys rodo, kad sąlygiškai sveikų asmenų grupėje didesnei pusei tirtųjų (54%), nustatyta padidėjusi BCh koncentracija kraujo serume, o sirgusiųjų miokardo infarktu asmenų grupėje, ji padidėjusi visiems 100% tirtųjų. Padidėjusi TAG koncentracija sąlygiškai sveikų asmenų ir sirgusių grupėse nustatyta atitinkamai 84% ir 97% tirtųjų, o padidėjusi MTL Ch koncentracija nustatyta panašiam tiriamųjų skaičiui abiejose grupėse, t.y., 31% sąlyginai sveikų asmenų ir 28% sirgusiųjų miokardo infarktu. Uždegiminio žymens CRB padidėjimas (>1,0 mg/l) nustatytas visiems 100% asmenų abiejose grupėse.

Sąlyginai sveikų asmenų ir sirgusiųjų MI aterosklerozės biocheminiai rodikliai ir jų palyginimas pateikiami 4 lentelėje. BCh, DTL Ch, MTL Ch, TAG ir CRB koncentracijų pasiskirstymas sąlygiškai sveikų asmenų ir sirgusių miokardo infarktu asmenų grupėse parodytas 13-17 paveiksluose. Iš pateiktų duomenų matyti, kad patikimai didesnės BCh, TAG ir CRB reikšmės buvo sirgusių grupėje, DTLCh ir MTLCh koncentracijos patikimai nesiskyrė.

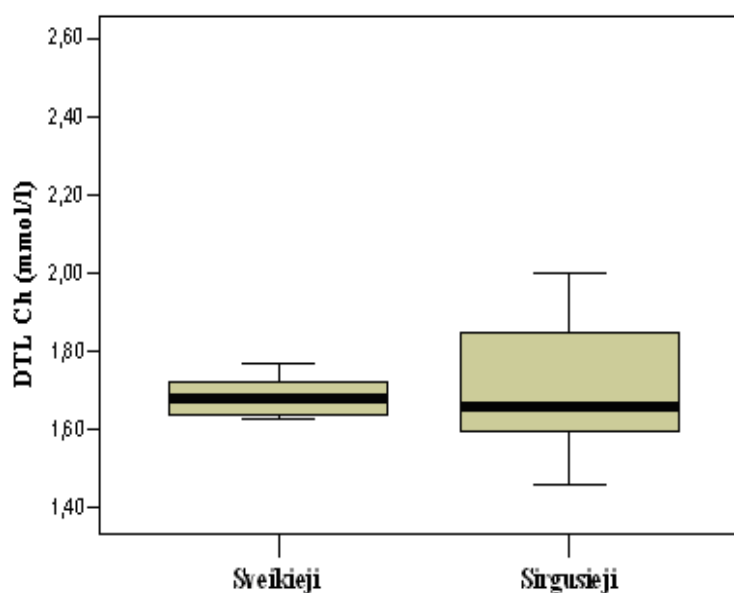
4 lentelė. Sąlyginai sveikų asmenų ir sirgusiųjų MI biocheminių rodiklių palyginimas

Rodiklis	Sveikieji	Sirgusieji	Norma
B Ch (mmol/l)	5,39	7,14**	<5,2
DTL Ch (mmol/l)	1,89	1,90	>0,9
MTL Ch (mmol/l)	3,03	3,06	<3,4
TAG (mmol/l)	2,14	2,45**	m < 1,6; v < 1,88
CRB (mg/l)	4,74	30,21**	≤1,0

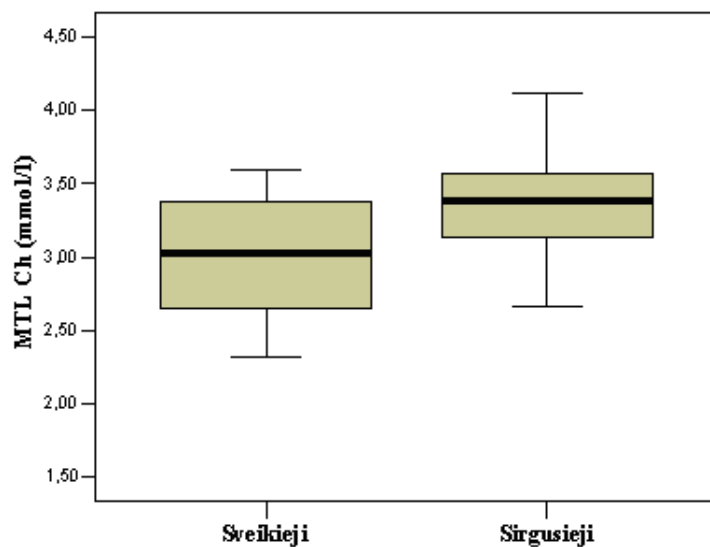
** p < 0,01



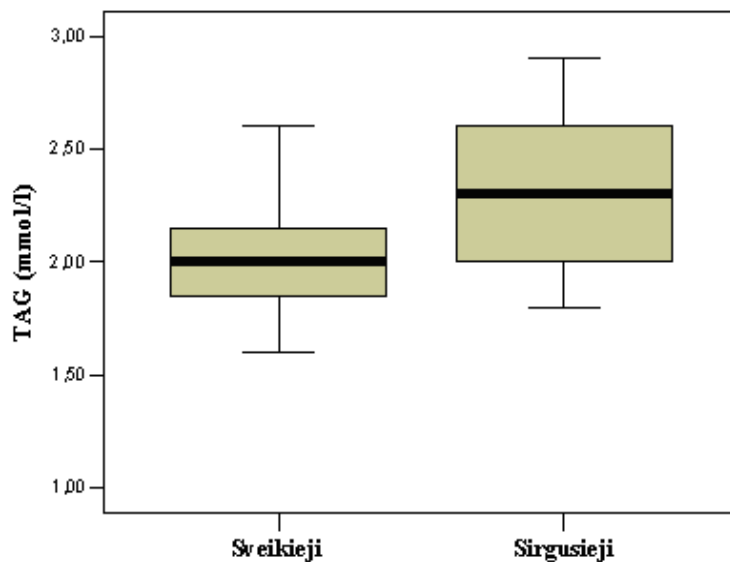
13 pav. BCh pasiskirstymas sąlygiškai sveikų asmenų ir sirgusiųjų MI grupėse



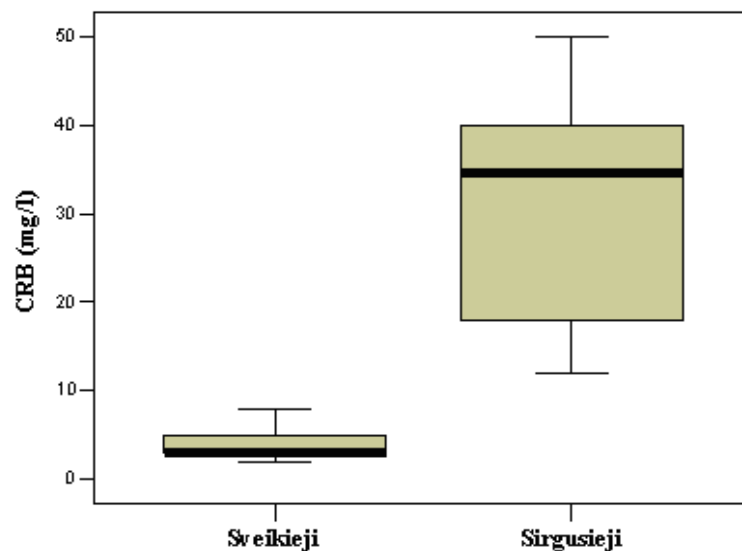
14 pav. DTL Ch pasiskirstymas sąlygiškai sveikų asmenų ir sirgusiųjų MI grupėse



15 pav. MTL Ch pasiskirstymas sąlygiškai sveikų asmenų ir MI infarktu grupėse



16 pav. TAG pasiskirstymas sąlygiškai sveikų asmenų ir sirgusiųjų MI grupėse



17 pav. CRB pasiskirstymas sąlygiškai sveikų asmenų ir sirgusiųjų MI grupėse

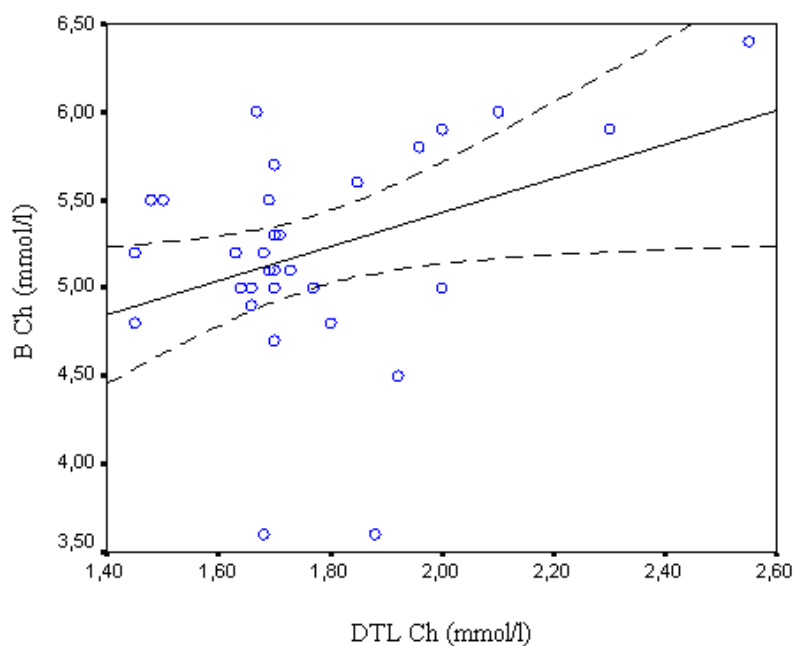
5.4. Aterosklerozės biocheminių rodiklių tarpusavio ryšys

Siekiant nustatyti, kaip BCh, DTL Ch, MTL Ch ir TAG pasiskirstymas kraujo serume priklauso vienas nuo kito tiek sąlygiškai sveikų asmenų, tiek ir sirgusiųjų miokardo infarktu asmenų grupėse, buvo apskaičiuoti koreliacijos koeficientai ir įvertinti nustatyti tarp jų ryšiai (5-9 lentelės). Duomenys išreikšti Pirson'o koreliacijos koeficientu (r). 18-32 paveiksluose esančios koreliacijos kreivės parodo patikimus teigiamus ryšius tarp koreliuojančių rodiklių.

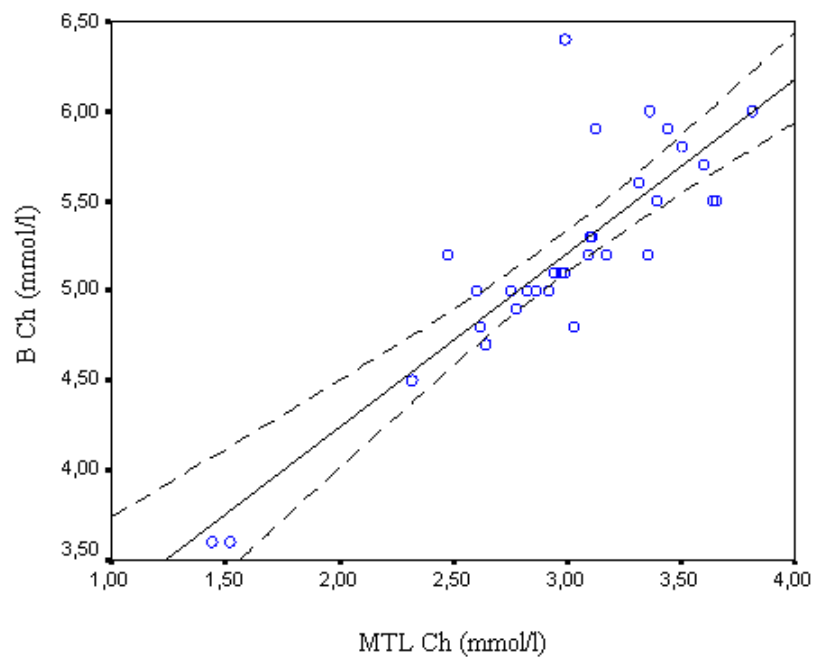
5 lentelė. 31-40 m. amžiaus sąlyginai sveikų asmenų grupės biocheminių rodiklių koreliacija

Rodikliai	DTL Ch (mmol/l)	MTL Ch (mmol/l)	TAG (mmol/l)
BCh (mmol/l)	0,38*	0,85**	0,57**
DTL Ch (mmol/l)		-0,10	0,52**
MTL Ch (mmol/l)			0,24

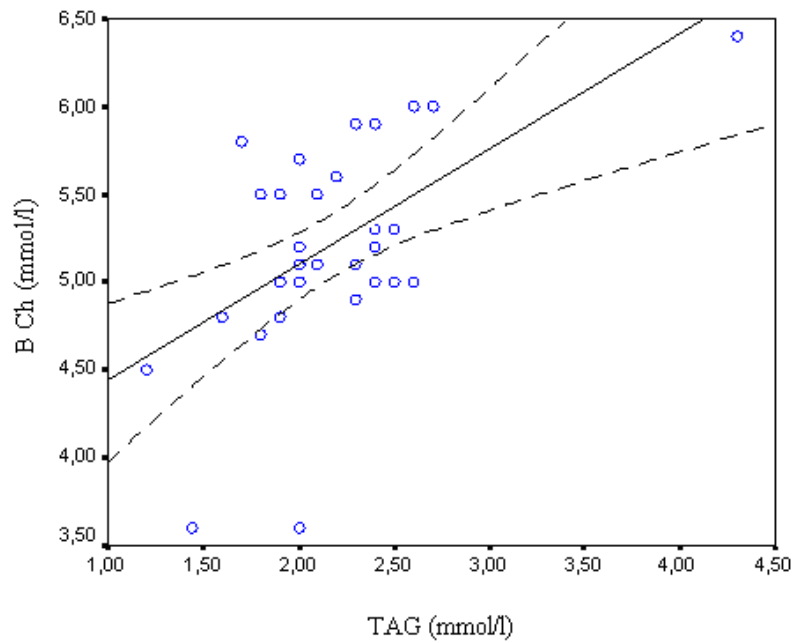
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,005$



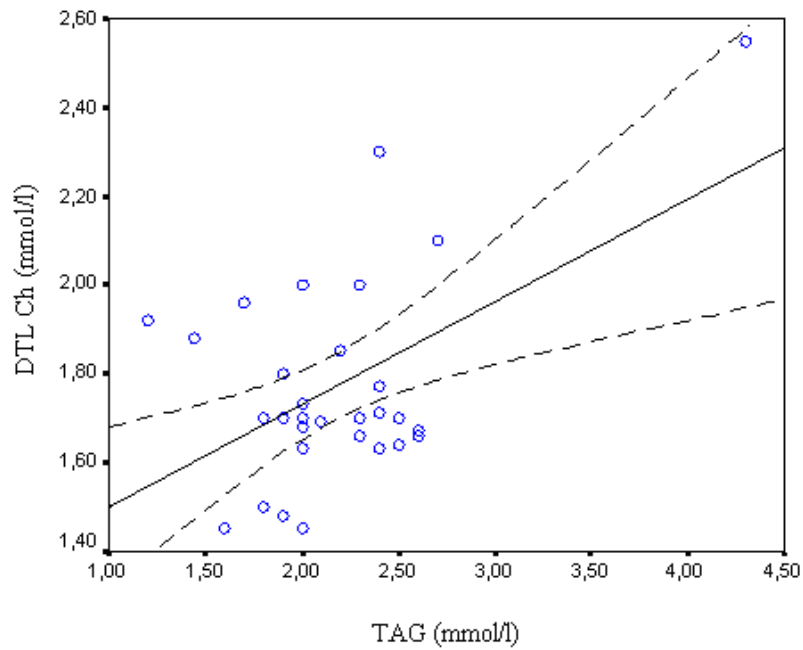
18 pav. B Ch ir DTL Ch koreliacijos kreivės



19 pav. B Ch ir MTL Ch koreliacijos kreivės



20 pav. B Ch ir TAG koreliacijos kreivės

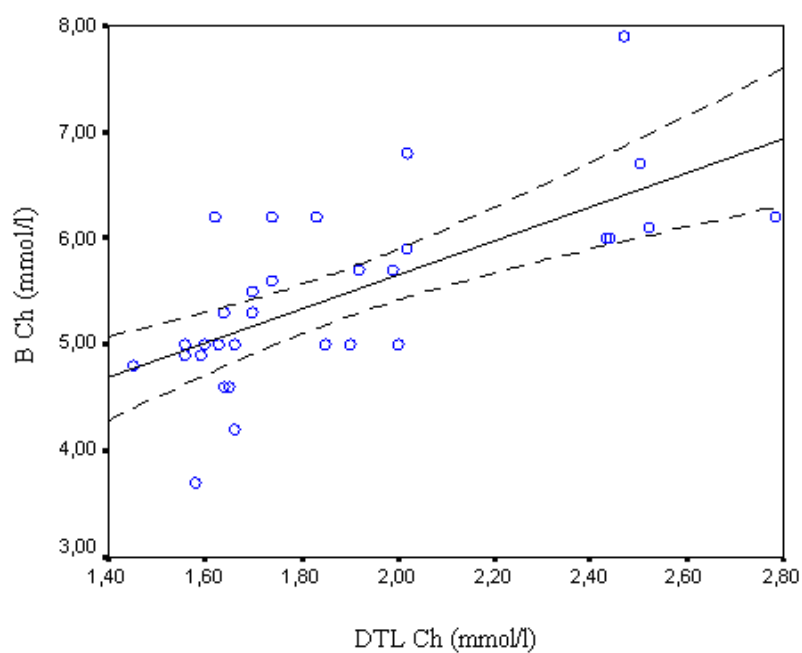


21 pav. DTL Ch ir TAG koreliacijos kreivės

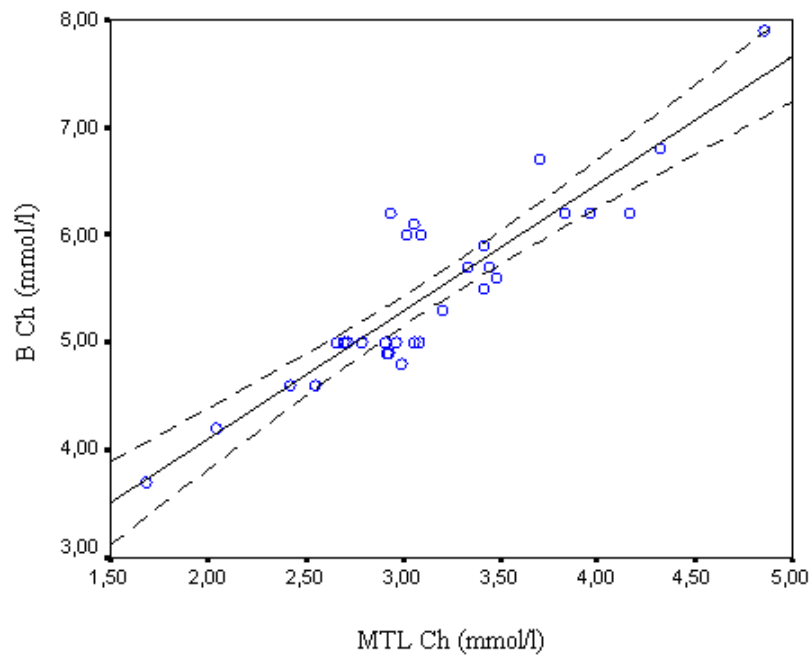
6 lentelė. 41-50 m. amžiaus sąlyginai sveikų asmenų grupės biocheminių rodiklių koreliacija

Rodikliai	DTL Ch (mmol/l)	MTL Ch (mmol/l)	TAG (mmol/l)
BCh (mmol/l)	0,68*	0,90**	0,49**
DTL Ch (mmol/l)		0,29	0,50**
MTL Ch (mmol/l)			0,26

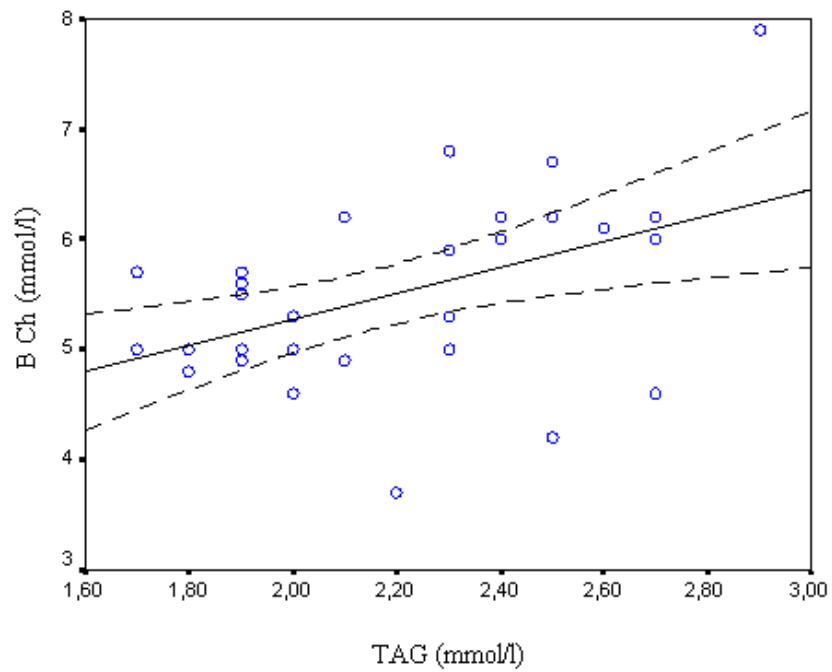
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,005$



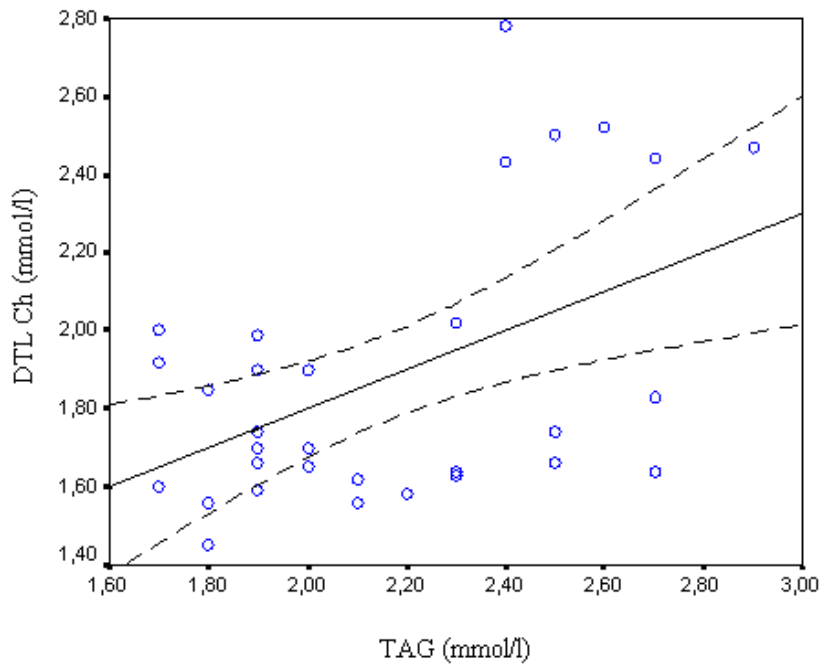
22 pav. B Ch ir DTL Ch koreliacijos kreivės



23 pav. B Ch ir MTL Ch koreliacijos kreivės



24 pav. B Ch ir TAG koreliacijos kreivės

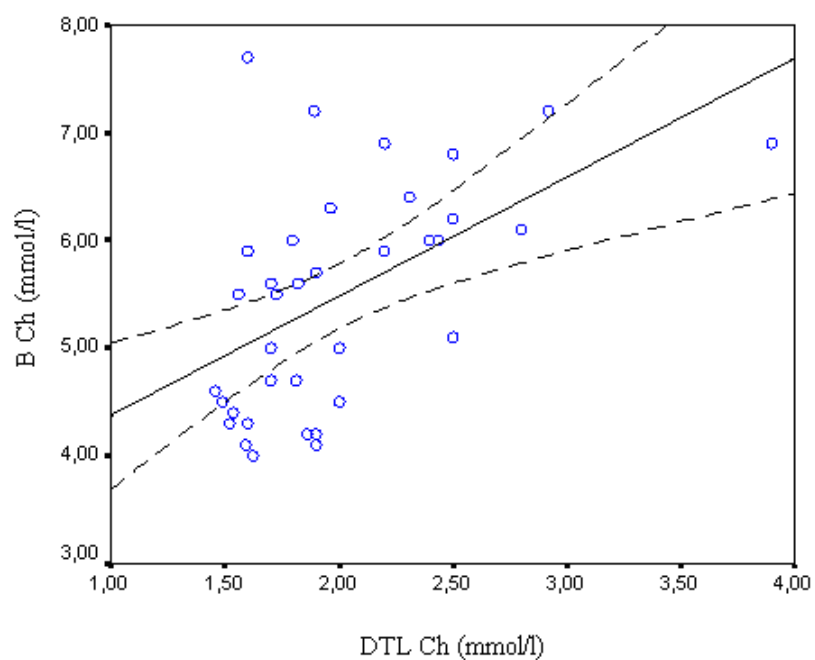


25 pav. DTL Ch ir TAG koreliacijos kreivės

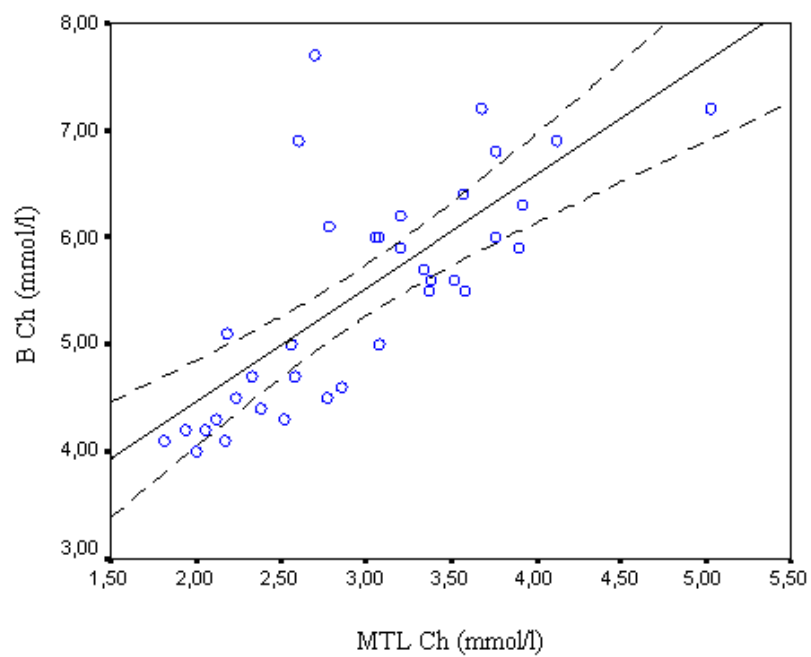
7 lentelė. 51-60 m. amžiaus sąlyginai sveikų asmenų grupės biocheminių rodiklių koreliacija

Rodikliai	DTL Ch (mmol/l)	MTL Ch (mmol/l)	TAG (mmol/l)
BCh (mmol/l)	0,54*	0,74**	0,45**
DTL Ch (mmol/l)		0,10	0,43**
MTL Ch (mmol/l)			0,21

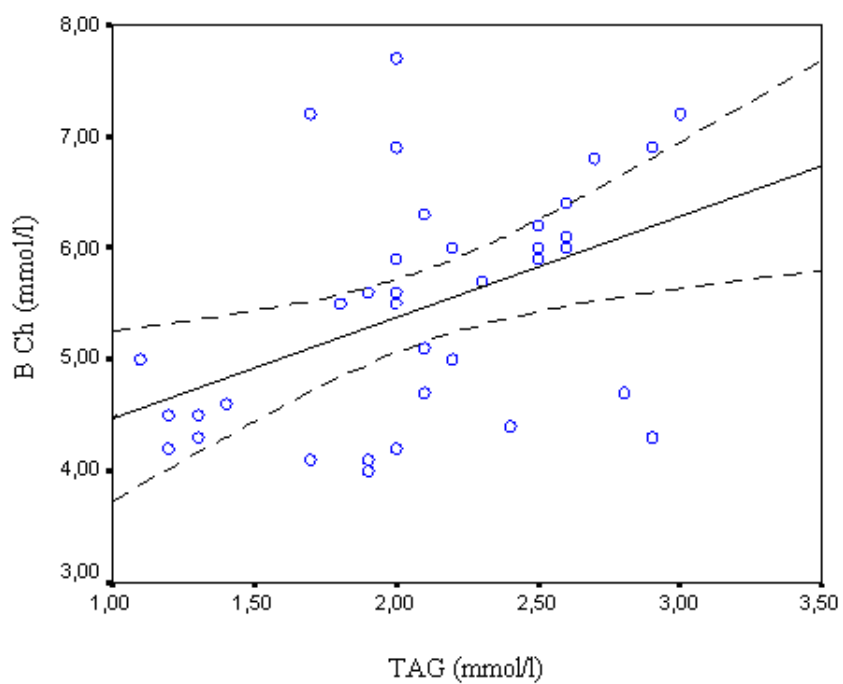
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$



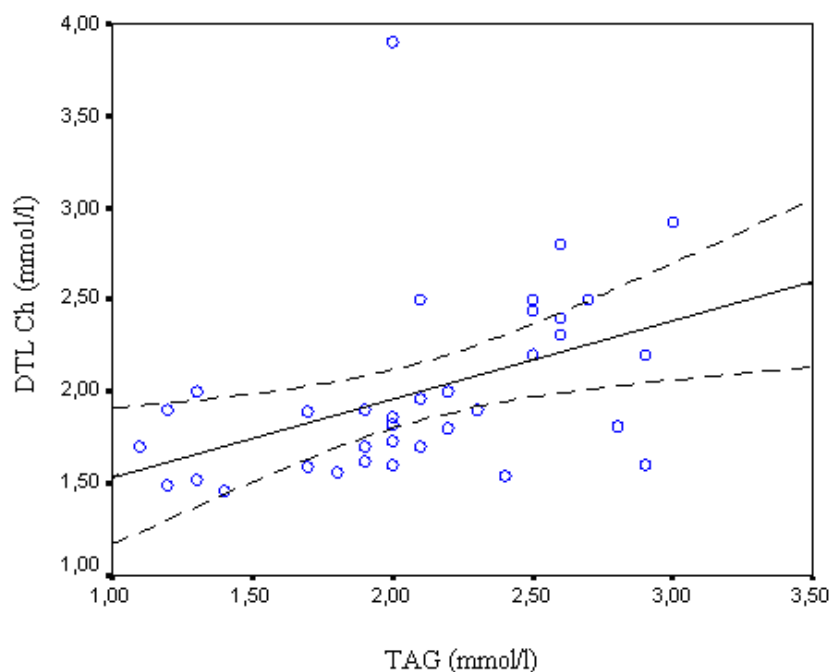
26 pav. B Ch ir DTL Ch koreliacijos kreivės



27 pav. B Ch ir MTL Ch koreliacijos kreivės



28 pav. B Ch ir TAG koreliacijos kreivės



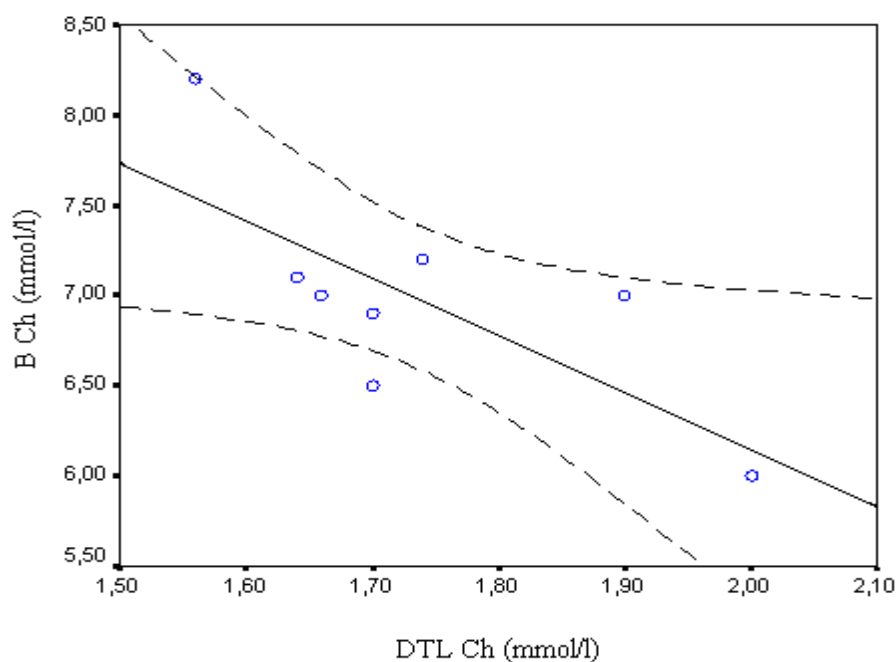
29 pav. DTL Ch ir TAG koreliacijos kreivės

Visose sąlyginai sveikų asmenų amžiaus grupėse nustatyti statistškai patikimi teigiami ryšiai stebimi tarp visų žymenų, išskyrus tarp DTLCh ir MTLCh, MTLCh ir TAG esančius ryšius, kurie yra nepatikimi. Esanti koreliacija yra vidutinio stiprumo. Stipriausiai teigiamai koreliuoja BCh ir MTLCh.

8 lentelė. 41-50 m. amžiaus sirgusių miokardo infarktu biocheminių rodiklių koreliacija

Rodikliai	DTL Ch (mmol/l)	MTL Ch (mmol/l)	TAG (mmol/l)
BCh (mmol/l)	-0,73*	0,21	0,44
DTL Ch (mmol/l)		-0,45	-0,45
MTL Ch (mmol/l)			-0,08

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

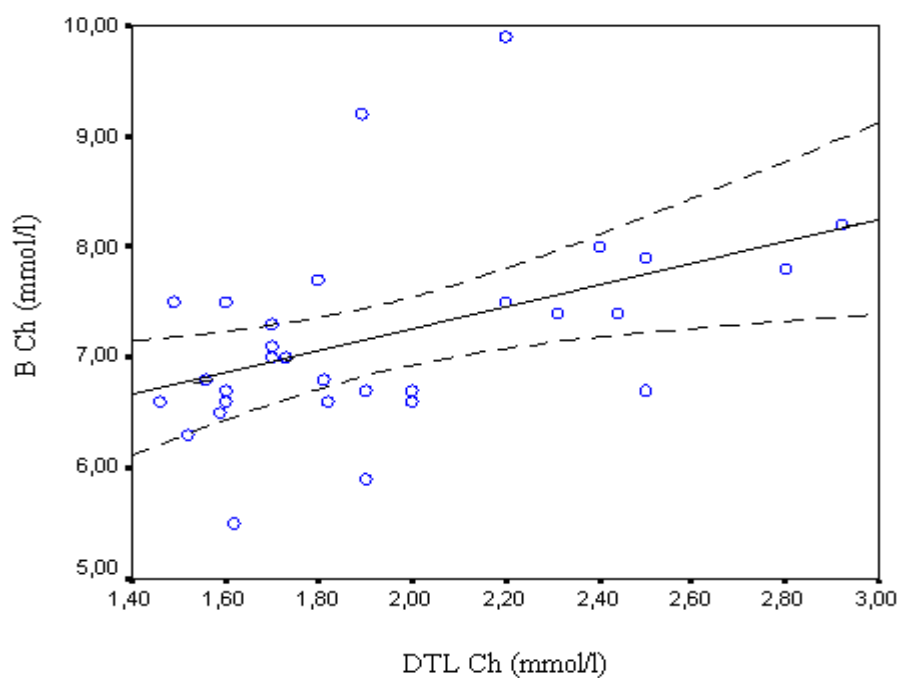


30 pav. B Ch ir DTL Ch rodiklių koreliacijos kreivės

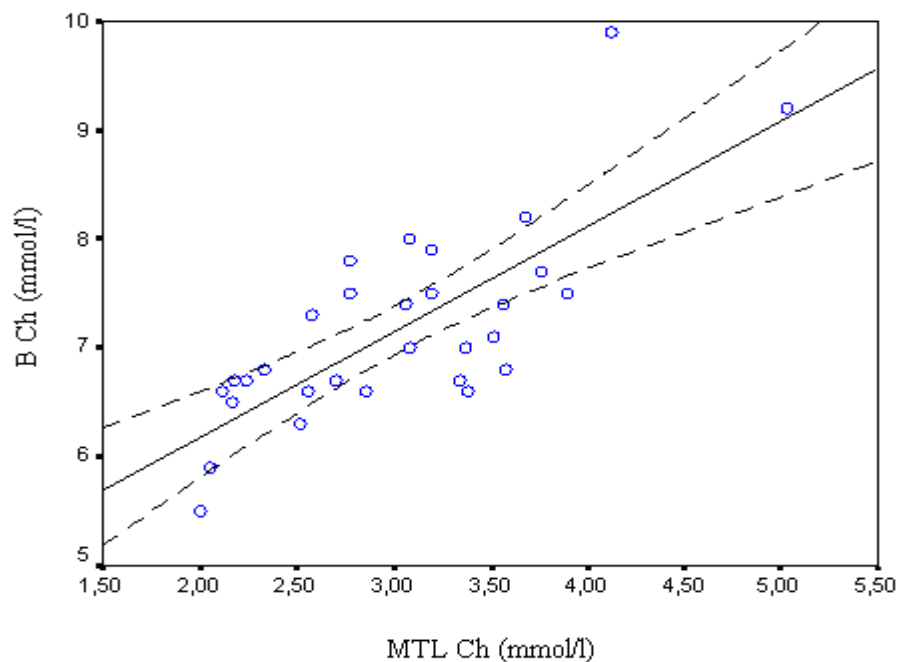
9 lentelė. 51-60 m. amžiaus sirgusių miokardo infarktu biocheminių rodiklių koreliacija

Rodikliai	DTL Ch (mmol/l)	MTL Ch (mmol/l)	TAG (mmol/l)
BCh (mmol/l)	0,46*	0,76**	0,36
DTL Ch (mmol/l)		0,15	-0,00
MTL Ch (mmol/l)			-0,07

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$



31 pav. B Ch ir DTL Ch rodiklių koreliacijos kreivės



32 pav. B Ch ir MTL Ch rodiklių koreliacijos kreivės

41-50 metų amžiaus grupėje sirgusių miokardo infarktu statistiškai patikimas neigiamas stiprus ryšys yra tik tarp BCh ir DTLCh. Tarp visų kitų žymenų statistiškai patikimo ryšio nėra. 51-60 metų amžiaus grupėje sirgusių miokardo infarktu nustatyta, kad BCh su DTL Ch koreliuoja taip pat statistiškai patikimai. Koreliacija teigiama ir yra vidutinio stiprumo. Patikimai teigiama bei stipri koreliacija nustatyta tarp BCh ir MTLCh.

6. REZULTATŲ APTARIMAS

Šiame darbe aptariami biocheminių aterosklerozės rodiklių BCh, DTL Ch, MTL Ch, TAG ir uždegiminio žymens C reaktyviojo baltymo (CRB) pokyčiai sąlyginai sveikų asmenų įvairaus amžiaus ir skirtingos lyties asmenų grupėse, jų svarba ankstyvai aterosklerozės diagnostikai ir lyginami su atitinkamais rodikliais sirgusiųjų ūminiu miokardo infarktu.

Širdies ir kraujagyslių ligos, kurių daugumą sudaro koronarinė širdies liga, yra pagrindinė sergamumo ir mirtingumo priežastis Vakarų šalyse ir Lietuvoje. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, beveik du trečdaliai mirčių nuo šių ligų tenka širdies vainikinių kraujagyslių ligai (miokardo infarktui, krūtinės anginai, aterosklerozei ir kitoms) [17]. Literatūroje teigiama; kad iš visų biocheminių žymenų bendrojo cholesterolio koncentracijos padaugėjimas kraujyje yra vienas iš svarbiausių aterosklerozės bei KŠL rizikos veiksnys [17].

Jau neabejojama, kad yra priežastinis ryšys tarp lipidų, pirmiausia hipercholesterolemijos, endotelio savybių kitimo ir aterosklerozės [47]. Literatūros duomenimis, apie 25% populiacijos sudaro asmenys, kuriems cholesterolio koncentracija yra padidėjusi [58].

Nustatyta, kad vis dažniau širdies ir kraujagyslių ligos pasireiškia jaunesnio amžiaus žmonėms, kurių kraujyje nustatomas padidėjęs cholesterolio kiekis [85]. Remiantis mūsų duomenimis, daugiau nei pusei sąlyginai sveikų asmenų (54%) nustatyta padidėjusi cholesterolio koncentracija, o didžiausios rizikos grupei priklauso 51-60 metų amžiaus moterys – visų jų kraujyje bendrojo cholesterolio koncentracija viršija normą. Tuo tarpu vyrų grupėje rizika susirgti ateroskleroze pasižymi beveik vienodai 31-40 metų ir 41-50 metų vyrai.

Visiems asmenims sirgusiems miokardo infarktu, nustatyta BCh koncentracija yra statistiškai patikimai ($p < 0,05$) didesnė nei sąlyginai sveikų asmenų. Tai leidžia teigti, kad padidėjusi BCh koncentracija yra vienas iš širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių, o laiku nustačius ikisimptomine ligos stadiją ir pradėjus gydyti, gydymas yra daug pigesnis ir efektyvesnis [83]. Be to, nustatyta patikima vidutinio stiprumo koreliacija tarp BCh ir DTL Ch abiejose MI sirgusiųjų grupėse ir stipri teigiama koreliacija tarp BCh ir MTL Ch 51-60 metų amžiaus sirgusiųjų grupėje.

Nustatytas statistiškai nepatikimai didžiausias 51-60 metų sveikų asmenų ir sirgusiųjų grupėse nustatytas BCh rodiklis, leidžia teigti, kad daugiausiai širdies ir kraujagyslių ligomis serga vyresnio amžiaus žmonės, o apskaičiuoti visose sveikų asmenų amžiaus grupėse teigiami koreliacijos koeficientai patvirtina tai, kad, nepriklausomai nuo tiriamųjų amžiaus, didėjant BCh koncentracijai, MTL Ch, TAG koncentracijos taip pat turi tendenciją didėti.

Literatūroje teigiama, kad vienas iš svarbiausių kraujo lipidų rodiklių yra mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolis, kurio kiekio padidėjimas kraujyje tiesiogiai lemia padidėjusią asmens riziką susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis [63, 72]. Skelbiama apie lemiamą padidėjusios MTL cholesterolio koncentracijos vaidmenį ankstyvai aterosklerozės raiškai ir jos vystymuisi. Literatūros duomenimis [51] aterosklerozės padariniai – išsivysčiusi koronarinė širdies liga bei trombų susidarymas – yra svarbiausi patogeneziniai miokardo infarkto veiksniai. Moksliniais tyrimais yra nustatyta, kad MTL yra svarbus ikikliniškas aterosklerozės vystymosi žymuo [81].

Mūsų duomenimis, 31% sąlyginai sveikų ištirtų asmenų ir 28% sirgusių miokardo infarktu asmenų nustatyta padidėjusi MTL Ch koncentracija neprieštarauja literatūroje skelbiamiems teiginiais apie šio rodiklio diagnostinę reikšmę, nors tiek sveikų asmenų, tiek pacientų visose amžiaus grupėse nustatyta vidutinė MTL Ch koncentracija yra normos ribose ($< 3,4$ mmol/l). Statistiškai patikimai nesiskiriančios 41-50 metų ir 51-60 metų amžiaus sveikų asmenų ir sirgusiųjų miokardo infarktu kraujo serume nustatytos vidutinės MTL Ch koncentracijos. Sergant koronarine širdies liga ar kitomis kraujagyslių ligomis ne tik padidėja bendrojo cholesterolio ir MTL cholesterolio koncentracija, bet ir sumažėja DTL cholesterolio

koncentracija [63]. Literatūros duomenimis [63] MTL Ch stipriai tiesiogiai koreliuoja su kraujo serumo bendru cholesteroliu.

Visose sąlyginai sveikų asmenų amžiaus grupėse (5-8 lentelės) nustatyti statistiškai patikimi teigiami ryšiai stebimi tarp visų žymenų, išskyrus tarp DTLCh ir MTLCh, MTLCh ir TAG esančius ryšius, kurie yra nepatikimi. Esanti koreliacija yra vidutinio stiprumo. MTL Ch patikimai teigiamai koreliuoja su su BCh sąlygiškai sveikų asmenų grupėje nepriklausomai nuo tiriamųjų amžiaus ir susirgimo stiprumo. Nerasta patikimos net silpnos koreliacijos tarp šių rodiklių tik 41-50 metų sirgusiųjų miokardo infarktu grupėje, o 51-60 metų sirgusiųjų grupėje MTL Ch patikimai teigiamai koreliuoja su su BCh.

Literatūroje teigiama apie nustatytą atvirkštinį DTL Ch kiekio ir KŠL ryšį [59]: asmenys, kurių DTL Ch kiekis mažesnis, turi didesnę polinkį sirgti KŠL ir priešingai - esant didesnei DTL Ch koncentracijai retai pasireiškia KŠL simptomai. Mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad visų amžiaus grupių sveikų asmenų bei sirgusiųjų kraujo serume nustatyta DTL cholesterolio koncentracija yra normos ribose. Literatūros duomenyse teigiama, kad DTL Ch mažai koreliuoja su kraujo serumo bendru cholesteroliu [28]. Mūsų gauti duomenys rodo patikimą vidutinio stiprumo teigiamą koreliaciją sąlyginai sveikų asmenų grupėse ir silpną teigiamą koreliaciją – 51-60 metų sirgusiųjų MI grupėje, o 41-50 m. amžiaus sirgusiųjų miokardo infarktu asmenų grupėje nustatyta patikima stipri neigiama DTL Ch ir BCh koreliacija, rodanti atvirkštinį DTL Ch kiekio ir KŠL ryšį. Nevisiško atitikimo priežastis slypi, matyt, tame, kad nenustatyta ryškesnių DTL Ch pokyčių.

Įvairių atliekamų studijų tyrimais buvo parodytas stiprus nepriklausomas ryšys tarp plazmos TAG koncentracijos ir tikimybės ateityje susirgti širdies-kraujagyslių ligomis, duomenys rodė, kad TAG koncentracijos padidėjimas kraujo serume vienu mmol/l padidina širdies – kraujagyslių ligų riziką 32% vyrams ir 76% moterims nepriklausomai nuo esamos kraujyje DTL cholesterolio koncentracijos [41, 48]. Mūsų darbe visose sveikų asmenų amžiaus grupėse nustatyta statistiškai patikima, nors silpna DTL Ch ir TAG koreliacija, rodo, kad šis ryšys yra statistiškai patikimas ir nepriklauso nuo tiriamųjų amžiaus. Sirgusiųjų grupėje sumažėjusios DTL cholesterolio koncentracijos nenustatyta, todėl nei vienoje sirgusiųjų amžiaus grupėje statistiškai patikimos DTL Ch ir TAG koreliacijos nenustatyta. Paskaičiavus patikimumus tarp sirgusiųjų abiejų amžiaus grupių asmenų kraujo serume ištirtų rodiklių, nustatyta statistiškai didesnė DTL Ch koncentracija 51-60 metų asmenų amžiaus grupėje ($t = -2,90$, $df = 7$, $p = 0,02$). Kiti nustatyti rodikliai pagal amžiaus grupes patikimai nesiskyrė.

Įvairių mokslininkų atliktų tyrimų analizė rodo, kad TAG koncentracijos kraujo serume padidėjimas 1 mmol/l padidina širdies-kraujagyslių ligų riziką 32% vyrams ir 76% moterims nepriklausomai nuo esamos kraujyje DTL cholesterolio koncentracijos [41, 48]. Teigiama, kad

TAG koncentracija priklauso nuo nutukimo, amžiaus, lyties, patologiškų pokyčių. Mūsų tyrimo duomenys rodo, kad sąlyginai sveikų asmenų visose amžiaus grupėse nustatyta vidutinė TAG koncentracija yra virš rekomenduojamų normos ribų ir patikimai pagal amžiaus grupes nesiskiria, o tai leidžia teigti, kad, nesant patologijos, amžius TAG koncentracijai kraujo serume įtakos gali ir neturėti. 84% sveikų asmenų nustatytą TAG koncentracijos padidėjimą galima sieti su statistiškai patikimais ryšiais susijusiu dideliu BCh (58%) padidėjimu.

Sirgusiųjų asmenų abiejų amžiaus grupių nustatytos patikimai nesiskiriančios vidutinės TAG koncentracijos yra virš rekomenduojamų normos ribų, bei nustatytas beveik visiem tiriamiesiems TAG koncentracijos padidėjimas (97%), o tai galima sieti su padidėjusiais kitais biocheminiais rodikliais ir su tam tikra papildoma patologija.

Literatūroje aterosklerozė yra apibūdinama kaip lėtinis uždegiminis procesas [70]. Daugelis mokslinių tyrimų parodė, kad kraujagyslių sienelėje besivystantis uždegimas turi lemiamą reikšmę aterosklerozei prasidėti ir progresuoti. Šiuo metu CRB yra geriausiai žinomas ir diagnostikai vertingiausias ūmios fazės baltymas. Naujausiais duomenimis sveikiems žmonėms CRB koncentracija turi būti ≤ 1 mg/l. Netgi minimaliai padidėjusios CRB reikšmės (iki 2-3 mg/l) padvigubina aterotrombinių atvejų riziką. Jei CRB koncentracija kraujo serume yra $\geq 2-3$ mg/l, galima įtarti uždegimą, kuris nurodo galimą aterosklerozės riziką. Teigiama, kad CRB gali prognozuoti širdies-kraujagyslių ligų išsivystymo tikimybę. CRB koncentracija apie 160 mg/l nurodo išplitusį infarktą, o apie 40 mg/l – ribotos apimties infarktą. CRB koncentracijos kraujo serume padidėjimas paprastai aptinkamas po 4-7 val., priklausomai nuo tyrimo jautrumo [27]. CRB didėja ir mažėja greitai, pagal uždegiminio proceso aktyvumą, kas daro jį tinkamu žymeniu uždegimui aptikti. Mūsų tyrimo duomenys rodo, kad CRB vidutinė reikšmė nustatyta patikimai didesnė sirgusiųjų miokardo infarktu grupėje ir 100% padidėjusi tiek sąlygiškai sveikų asmenų kraujo serume, tiek ir visiems sirgusiems. Nustatėme, kad CRB koncentracija sąlygiškai sveikiems asmenims patikimai didesnė vyresnio amžiaus asmenims ($p < 0,05$). Įvairiais tyrimais įrodyta, kad remiantis uždegiminiais žymenimis galima prognozuoti širdies ir kraujagyslių ligų eigą ir baigtį [27], o tai patvirtina mūsų tyrimo metu visiems sirgusiems MI (100%) nustatytas CRB koncentracijos padidėjimas, tačiau amžiaus įtakos sirgusiųjų grupėje nenustatyta ($p > 0,05$).

7. IŠVADOS

1. Sąlyginai sveikų asmenų kraujo serume BCh koncentracija padidėjusi 41-50 metų bei 51-60 metų amžiaus grupių tiriamiesiems, TAG koncentracija buvo padidėjusi visų amžiaus grupių tiriamiesiems, DTL Ch ir MTL Ch visose amžiaus grupėse buvo normos ribose. Padidėjusi B Ch ir MTL Ch koncentracija visose amžiaus grupėse rasta didesniai moterų skaičiui, o padidėjusi TAG koncentracija 31-40 metų ir 41-50 metų amžiaus grupėse rasta didesniai vyrų skaičiui, 51-60 metų amžiaus grupėje – didesniai moterų skaičiui. CRB koncentracija visų sąlyginai sveikų vyrų ir moterų kraujo serume buvo padidėjusi, o DTL Ch koncentracija buvo normos ribose.

2. Sirgusių miokardo infarktu 41-50 metų ir 51-60 metų asmenų kraujo serume BCh ir TAG koncentracijos buvo virš normos ribų, o DTL Ch bei MTL Ch – normos ribose. Vidutinė CRB koncentracija abiejose amžiaus grupėse didesnė už normą.

3. 41-50 metų amžiaus sirgusiųjų grupėje BCh koncentracija statistiškai patikimai didesnė nei sąlygiškai sveikų asmenų šios amžiaus grupės asmenų, 51-60 metų amžiaus grupėje BCh ir TAG koncentracijos statistiškai patikimai didesnės sirgusiųjų. CRB koncentracija abiejose amžiaus grupėse statistiškai patikimai didesnės sirgusiųjų kraujo serume.

4. Ankstyvai aterosklerozės diagnostikai informatyviausi buvo bendrojo Ch, MTL Ch, TAG rodikliai ir CRB koncentracija.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Aab A., Pettrgrew A. R. and Dominiczak M. H. A lipid laboratory // Acta Medica Lituanika. 1996. Nr. 3. P. 12-19.
2. Abello PA, Fidler SA, Bulkley GB, Buchman TG. Antioxidants modulate inductions of programmed endothelial cell death (apoptosis) by endotoxin. Arch Surg 1994;129:134-40.
3. Allain, CC, Poon, LS, Chan, CSG, Richmond, W and Fu, PC, Enzymatic Determination of Total Serum Cholesterol, Clin. Chem., 20(4), 1974, pp. 470-475.
4. Ansell B., Watson K. et al. High – density lipoprotein function. J.Am. Coll. Cardiol. 2005; 46:1792-1798.
5. Aviram M, Resenblat M, Bisgaier CL, Newton RS. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. Atherosclerosis 1998;138:271-80.
6. Baetta R, Donetti E, Comparato C, Chlore M, Rossi A, Teruzzi C, et al. *In vitro* and *in vivo* apoptosis induced by atorvastatin in stimulated smooth muscle cells. Pharmacol Res 1997;36:115-21.
7. Barter P., The role of HDL-cholesterol in preventing atherosclerotic disease. Eur. Heart.J. Suppl. 2005;7:F4-F8.
8. Bellosta S, Bernini F, Ferri N, Quarato P, Canavesi M, Arnabaldi L, et al. Direct vascular effects of HMG –CoA reductase inhibitors. Atherosclerosis 1998;137(Suppl):S101-9.
9. Benditt AP. Evidence for monoclonal regions of human atherosclerotic plaques and some implications. Circulation 1974;50:650-2.
10. Bernard Jacotot. Atherosclerosis, a multifactor lesion justifying multirisk care // Atherosclerosis. 1994. Vol. 110, Suppl. P. S1- S2.
11. Bhagavatula K., Fan C. Et al. Transcription factor MEF2A mutations in coronary artery disease. Hum. Mol. Gen. 2004;13: 3181-3188.
12. Bioisvert WA, Santjago R, Curtiss LK, Terkeltaub RA. A leukocyte homologue of the IL-8 receptor CXCR-2 mediates the accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions of LDL receptor-deficient mice. J Clin Invest 1998; 101:353-63.
13. Boring L, Gosling J, Chensue SW, et al. Impaired monocyte migration and reduced type I (Th1) cytokine responses in C-C chemokine receptor 2 knockout mice. J Clin Invest 1997;100: 2552-61.

14. Boring L., Gosling J., et al. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*. 1998; 394: 894-897.
15. Brunzell JD, Failor RA. Diagnosis and treatment of dyslipidemia. In: Dale DC, ed. *ACP medicine*, 2006 edition. Vol. I. New York: WebMD, 2006.
16. Burtis, C.A. and Ashwood, E.R. (ed). *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*, 5 edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001, pp376, 332-474.
17. Cardiac marker / Ed. Wu A. H. B. Totowa. New Jersey: Human press, 1998. 325p.
18. Claus DR, Osmand AP, Gewurz H. Radioimmunoassay of human C-reactive protein and levels in normal sera. *J Lab Clin Med* 1976; 87: 120-8.
19. Corrado E., Novo S. Role of inflammation and infection in vascular disease. *Acta Chir. Belg.* 2005; 105: 567-579.
20. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990;82: Suppl II: II-38-II-46.
21. Determination of peroxide concentrations in biological fluids as an indicator of oxidative stress // *Clinical Laboratory International*. 2000, vol. 24, no 5, p.12.
22. Dimmeler S, Haendeler j, Galle J, Zeiher AM. Oxidised low-density lipoprotein induces apoptosis of human endothelial cells by action of cyp-32 like proteases: a mechanistic clue to the response to injury hypothesis. *Circulation* 1997;95:1760-3.
23. Edmunds E., Landray M. J. Et al Dyslipidemia in patient with malignant- phase hypertension. *QJM*. 2001;94:327-332.
24. Epstein F. H. Atherosclerosis an inflammatory disease // *N. Engl. Med.* 1999, vol. 340, no. 2, p. 115- 126.
25. Falk E, Shah PK, Fuster V. Pathogenesis of plaque disruption. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol.2 Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:492-510.
26. Fan J. Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2003; 10: 63-71.
27. Galuzienė I., Janulevičiūtė N. Tirpių adhezijos molekulių ICAM-1 ir VCAM-1 koncentracijos tyrimas sirgusiųjų koronarine širdies liga kraujyje // *Laboratorinė medicina*. 2000, nr.5, p. 11-13.
28. Garber A. M., Sox H. C., Littenberg B. Screening asymptomatic adults for cardiac risk factors: The serum cholesterol level // *Annals of Internal Medicine*. 1989. Vol. 11, N.8. P. 622-639.

29. Garfagini A., Devoto G., Roselli P., et al. Relationship between HDL- Cholesterol and apolipoprotein A-I and the severity of coronary artery disease // *European Heart Journal*. 1995. Vol. 16, N. 4, P. 465- 470.
30. Gotto AM. Antioxidants, statins, and atherosclerosis. *J Amer Col Cardiol* 2003;41:1205-10.
31. Gotto AM. Lipid-regulating therapy and endothelial function: a mechanism of clinical benefit // *International atherosclerosis society newsletter*. 1995 summer. P.1-2.
32. Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. List of Analytes: Preanalytical variables. Brochure in *Samples: From Patient to the Laboratory*. GIT Verlag GmbH, Damstadt, 1996.
33. Gupta AK, Ross EA, Myers JN, Kashyap ML. Increased reverse cholesterol transport in athletes. *Metabolism* 1993;42:684-90.
34. Haendeler J, Zeiher AM, Dimeler S. Vitamin C and E prevent lipopolysaccharide-induced apoptosis in human endothelial cells by modulation of Bcl-2 and Bax. *Eur J Pharmacol* 1996; 317:407-11.
35. Hardy K. M. *Fusarium infections in man* // *Cutis*. 1974, vol. 13, 271-272.
36. Harjai K. J. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 379 – 386.
37. Harjai K. J. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 379-386.
38. Holm AM, Andersen CB, Haunso S, Hansen PER. ACE-inhibition promotes apoptosis after balloon injury of rat carotid arteries. *Cardiovascular research* 2000; 45:777-82.
39. Hornung R. S. Reducing cholesterol and atherosclerosis. *QJM*. 2002;95:339-341.
40. *Idem*. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
41. Yuan G., Al-Shali K., et al. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ*. 2007; 1113-1120.
42. Yudkin J. S., Kumari M. et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000; 148: 209-214.
43. Kidmark C-O. The concentration of C-reactive protein in sera from healthy individuals. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 209: 407-11.
44. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur. Heart.J. Suppl.* 1999; 1: 19-26.

45. Kristenson M., Zieden B., Kučinskiene Z. Et al. Antioxidant state and mortality from coronary heart disease in Lithuanian and Swedish men : concomitant cross sectional study of men aged 50 // *BMJ*. 1997, vol. 314, p. 629-633.
46. Kučinskiene Z. Širdies kraujagyslių ligų laboratorinė diagnostika. // *Laboratorinė medicina*. 2002, Nr. 3 (15), p. 24-28.
47. Kučinskiene Z., Biocheminiai aterosklerozės žymenys // *Laboratorinė medicina*. 1999, nr.1, 23-31.
48. Kučinskiene Z., Širdies ir kraujagyslių ligų laboratorinė diagnostika(I) // *Laboratorinė medicina*. 2002, nr.3, 24-28.
49. Kučinskiene Z., Širdies ir kraujagyslių ligų laboratorinė diagnostika(II) // *Laboratorinė medicina*. 2002, nr.4, 38-44.
50. Landray M, J., Sugar G. et al. Association of atherogenic low- density lipoprotein subfractions with carotic atherosclerosis. *QJM*. 1998; 91: 345-351.
51. Landray M. J., Edmunds E. et al. Abnormal low-density lipoprotein subfraction profile in patient with untreated hypertension. *QJM*. 2002; 95: 165-171.
52. Lechleitner M, Non lipid related effect of statins. *J Clin Basic Cardiol* 2002; 5: 205-8.
53. Libby P., Egan et al. Roles of infection, agents in atherosclerosis and restinosis:an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation*. 1997; 96: 4095-4103.
54. Liu M., Ylitalo K. et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein and its association with carotic intina-media thickness in asymptomatic members of familial combined hyperlipidemia families. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2004; 24: 1492.
55. Maskness B., HINE D et al Paraoxonase-I inhibits oxidised LDL- induced MCP-1 production by endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2004; 318: 680-683.
56. Mauch et al., „CNS Synaptogenesis Promoted by Glia-Derived Cholesterol“, *Science*, 2001, Vol. 294, 1354-1357.
57. McMillan DE. Blood flow ant the localization of artherosclerotic plaques. *Stroke* 1985; 16: 582-7.
58. MelntyreN., Harry D.S. Lipids and lipoproteins in clinical practice. London: Wolfe Publishng Ltd, 1991, p. 55.
59. Navab M., Berliner J. A. et al. HDL and inflammatory response induced by LDL – derived oxidized phospholipids. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2001; 21: 481-485.
60. O'Connor S., Taylor C., Campbell L. A., et al. Potential infectious ethiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective // *Emerg. Infect. Dis*. 2001, vol. 7, no. 5, p. 780-788.

61. Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC, et al. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony- stimulating factors by modified low- density lipoproteins. *Nature* 1990; 344: 254-7.
62. Ravel R. *Clinical laboratory medicine. Clinical application of laboratory data.* Chikago: Year Book Medical Publishers, Inc., 1984, p. 164.
63. Razinkovienė L., *Cholesterolis // Laboratorinė medicina.* 2003, Nr. 2 (18), p. 39-40.
64. Ridker P. M., et al. Plasma concentration of interleukin-6 and risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000; 101: 1767-1772.
65. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* 1999, vol. 340, p. 115-126.
66. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1999; 362: 801-809.
67. Ross R., Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis I, II. *N Engl J Med* 1976; 295: 369-77, 420-5.
68. Rossing L, Hoffman J, Hugel B, Mallat Z, Haase A, Freyssinet JM, et al. Vitamin C inhibits endothelial cell apoptosis in congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2182-9.
69. Rossing L., Haendeler J, Mallat Z, Hugel B, Freyssinet JM, Tedgui A, et al. Congestive heart failure induces endothelial cell apoptosis: protective role of carvedilol *J AM Coll Cardiol* 2000; 36: 2081-9.
70. Russell R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* 1999, vol. 340, p. 115-126.
71. Selby C. Interference in immunoassay. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 704-721.
72. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
73. Stamler J., Wastworth D., Neaton J. D. Is relationship between serum cholesterol and risk premature death from coronary heart disease continuous and graded? // *J. Am. Med. Assoc.* 1986. Vol. 256. P. 2823-2828.
74. Stocker R., Keaney J. F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol. Rev.* 2004; 10: 1381-1478.
75. Sugano M, Tsuchida K, Makino N. Nifedipine prevents apoptosis of endothelial cells induced by oxidized low- density lipoproteins. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 146-52.
76. Sugiuchi H. Et al., Direct Measurement of High – Density Liprotein Cholesterol in Serum with Polyethylene Glycol-Modified Enzymes and Sulfate α -Cyclodextrin. *Clin Chem* 1995; 41; 717-723.

77. Thomas, L (ed), *Clinical Laboratory Diagnostics; Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*, 1 edition, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, Germany, pp. 157- 370, 1998.

78. Tietz NW, ed *Clinical guide to laboratory tests*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 166-167.

79. Tsimikas S., Brilakis E. S. et al. Oxidized phospholipids, Lp (a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N.Engl. J. Med.* 2005; 353: 46-57.

80. Vaitkevičius R, Saudargienė A, *Statistika su SPSS psichologiniuose tyrimuose*, 2006.

81. Wallenfeld K., Fagerberg B. et al. Oxidized low-density lipoprotein in plasma is a prognostic marker of subclinical atherosclerosis development in clinically healthy men. *QJM.* 2004; 256: 413-420.

82. Wamick GR, Nauck M., Rifai N; Evaluation of Methods for Measurement of HDL-Cholesterol: From Ultracentrifugation to Homogeneous Assays. *Clinical Chemistry.* 2001; 47: 9, 1579-1596.

83. Wilhelmsen L. Plasma cholesterol and triglycerides as risk factor for coronary heart disease // *Treatment of Hyperlipidemia.* Uppsala, 1989. p. 17-24.

84. Wilkinson Ian B., Cockcroft John R. Cholesterol, endothelial function and cardiovascular disease // *Current opinion on lipidology.* 1998 / Vol. 9. nr. 3. p. 237-242.

85. World Health Organization report of the Joint International Society and Federation of Cardiology. World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease // *Circulation.* 1979. Vol. 59. p. 607-609.

86. Zieden B., Kaminskas A., Kristenson M., et al. Increased plasma 7β-hydroxycholesterol concentrations in a population with a high risk for cardiovascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999, April, p. 967-971.

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju VU MF Fiziologijos, biochemijos ir laboratorinės medicinos katedros Dr. doc. Reginai Budrionienei ir kitiems darbuotojams už pagalbą ruošiant šį darbą.