

VILNIAUS UNIVERSITETAS

ANDRIUS BLEIZGYS

**JAUNŲ VYRŲ VITAMINO D KONCENTRACIJOS KRAUJYJE
SEZONINIŲ KITIMŲ SAŠAJOS SU TIRPIOSIOMIS ENDOTELIO
LĄSTELIŲ ADHEZIJOS MOLEKULĖMIS**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2014

Disertacija rengta 2010–2014 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinikoje.

Biomedicininio tyrimo vieta: VšĮ Vilniaus Centro poliklinika.

Mokslinis vadovas:

Prof. dr. Virginijus Šapoka (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai,
medicina – 06 B)

Lietuvių kalbos redaktorė: Solvita Labanauskienė

PADĖKA

Dėkoju moksliniam vadovui prof. dr. Virginijui Šapokai – už nuoširdų bendravimą, suteiktas žinias, vertingus patarimus, kritines pastabas ir nuolatinį skatinimą tobulėti.

VšĮ Vilniaus Centro poliklinikos ir VšĮ VUL Santariškių klinikų vadovams – už galimybę realizuoti mokslinę idėją.

Teresai Morgunovai, Janei Klerauskienei, Elvyrai Vysockai, Irenai Martinkaitienei, Nijolei Gerčiukaitei – už pagalbą renkant mokslinio tyrimo duomenis, atliekant laboratorinius tyrimus.

Doc. dr. Rimai Kregždytei, doc. dr. Audronei Jakaitienei – už vertingas konsultacijas atliekant statistinę duomenų analizę.

Doc. dr. Daliui Vitkui, dr. Radvilei Malickaitei, doc. dr. Valerijai Jablonskienei – už vertingus patarimus tyrimo organizavimo ir vykdymo klausimais.

Prof. dr. Janinai Tutkuvienei – už nuoširdžius patarimus ir konsultacijas, visapusišką paramą vykdant mokslinį tyrimą bei skelbiant rezultatus.

Tėvui Rimtautui, mamai Irenai, broliui Vytautui – už visapusišką palaikymą ir supratimą.

Šis mokslinis tyrimas iš dalies finansuotas projekto „Aukštos kvalifikacijos specialistų, atitinkančių valstybės ir visuomenės poreikius, biomedicinos srityje rengimo tobulinimas (BIOMEDOKT)“ lėšomis (projekto kodas VP1-3.1-ŠMM-01-V-03-002).

TURINYS

SANTRUMPOS.....	6
1. ĮVADAS	9
1.1. Darbo tikslas	11
1.2. Darbo uždaviniai	11
1.3. Ginamieji teiginiai	11
1.4. Darbo mokslinis naujumas.....	12
1.5. Praktinė darbo reikšmė.....	12
1.6. Autoriaus indėlis	14
2. LITERATŪROS APŽVALGA	15
2.1. Vitamino D fiziologija ir klinikinė reikšmė	15
2.1.1. Vitamino D šaltiniai ir apykaita	15
2.1.2. Vitamino D poveikio taikiniai ir reikšmė.....	17
2.1.3. Vitamino D aprūpinimo vertinimas	19
2.1.4. Vitamino D trūkumo problema	23
2.1.5. Vitamino D poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai mechanizmai	25
2.1.6. Vitamino D sąsajos su širdies ir kraujagyslių ligomis.....	30
2.2. Endotelio disfunkcija: apibūdinimas, reikšmė ir nustatymo metodai	32
2.3. Adhezijos molekulės: apibūdinimas, vaidmuo organizme, klinikinė reikšmė	35
2.3.1. Tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1	36
2.3.2. E-selektinas, P-selektinas	38
2.3.3. Tirpiosios adhezijos molekulės	39
2.3.4. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai ir adhezijos molekulės	41
2.3.5. Adhezijos molekulių klinikinė reikšmė.....	43
2.4. Žemės magnetinis aktyvumas ir jo poveikis organizmui.....	44

2.5. Vitamino D sąsajos su endotelio disfunkcija ir adhezijos molekulėmis	47
3. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI	51
3.1. Imties tūris, tiriamųjų atranka	51
3.2. Tyrimo struktūra ir metodai	54
3.3. Statistinė duomenų analizė	59
4. REZULTATAI	61
4.1. Vitamino D stygiaus paplitimas	61
4.2. Rodiklių palyginimas tarp tyrimo sezonų bei metų	63
4.3. Vitamino D ir tirpiųjų adhezijos molekulių sąsajos šaltuoju sezonu	74
4.4. Vitamino D ir tirpiųjų adhezijos molekulių sąsajos šiltuoju sezonu	89
4.5. Sąsajos tarp vitamino D ir tirpiųjų adhezijos molekulių koncentracijų pokyčių	95
5. REZULTATŲ APTARIMAS	100
5.1. Vitamino D atsargų kitimas	100
5.2. 25-hidroksi-vitamino D sąsajos su klinikiniais rodikliais	104
5.3. Tirpiųjų adhezijos molekulių koncentracijų kitimai ir skirtumai tarp metų	106
5.4. Tirpiųjų adhezijos molekulių sąsajos su 25-hidroksi-vitaminu D ir kitais parametrais	113
5.5. Silpnosios mokslinio tyrimo pusės	117
6. IŠVADOS	120
7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	121
8. MOKSLINIŲ TYRIMŲ PERSPEKTYVOS	122
9. LITERATŪROS SĄRAŠAS	123
10. PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI	148
PRIEDAI	150

SANTRUMPOS

1,25(OH) ₂ -D	– 1,25-dihidroksi-vitaminas D, arba kalcitriolis
25OH-D	– 25-hidroksi-vitaminas D, arba kalcediolis
ADAM	– dizintegrinas ir metaloproteazės (angl. <i>A Disintegrin And Metalloproteases</i>)
ADMA	– asimetrinis dimetilargininas
AM	– adhezijos (priekibos) molekulės
β	– standartizuotas regresijos koeficientas
B	– regresijos koeficientas
BCh	– bendrasis cholesterolis
Ca	– kalcis
Ca ²⁺	– kalcio jonai
CD	– cukrinis diabetas
CRB	– C reaktyvusis baltymas
DKS	– diastolinis arterinis kraujospūdis
DTL	– didelio tankio lipoproteinai
DTL-Ch	– didelio tankio lipoproteinų cholesterolis
ED	– endotelio disfunkcija
ELISA	– imunofermentinis tyrimas (angl. <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
eNOS	– endotelio azoto oksido sintazė
EOZ	– eozinofilų skaičius (x 10 ⁹ /l)
E-SEL	– E-selektinas
FGF23	– fibroblastų augimo faktorius-23 (angl. <i>Fibroblast Growth Factor-23</i>)
ICAM-1	– tarpląstelinės adhezijos molekulė-1 (angl. <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>)
IL	– interleukinas
INF-γ	– gama-interferonas
JA	– juosmens apimtis
JKS	– juosmens apimties ir klubų apimties santykis
JUS	– juosmens apimties ir ūgio santykis
KA	– klubų apimtis
kDa	– kilodaltonas
KMI	– kūno masės indeksas

KNI	– kūno nutukimo indeksas
koregR ²	– koreguotas determinacijos koeficientas
LEU	– leukocitų skaičius (x 10 ⁹ /l)
LIM	– limfocitų skaičius (x 10 ⁹ /l)
MMP	– matrikso metaloproteinazės
MON	– monocitų skaičius (x 10 ⁹ /l)
mRNR	– matricinė ribonukleorūgštis
MTL	– mažo tankio lipoproteinai
MTL-Ch	– mažo tankio lipoproteinų cholesterolis
NADPH	– redukuotas nikotinamidadenindinukleotido fosfatas
NEU	– neutrofilų skaičius (x 10 ⁹ /l)
NFκB	– branduolio faktorius <i>kapa</i> B (angl. <i>Nuclear Factor-Kappa B</i>)
NO	– azoto oksidas (angl. <i>Nitric oxide</i>)
P-SEL	– P-selektinas
PSO	– Pasaulio sveikatos organizacija
PTH	– parathormonas
r	– Spirmeno koreliacijos koeficientas
RAAS	– renino-angiotenzino-aldosterono sistema
sE-SEL	– tirpusis E-selektinas
sICAM-1	– tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1 (angl. <i>soluble Intercellular Adhesion Molecule-1</i>)
SKS	– sistolinis arterinis kraujospūdis
sP-SEL	– tirpusis P-selektinas
sVCAM-1	– tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1 (angl. <i>soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>)
ŠK	– širdies ir kraujagyslių
TAG	– trigliceridai
tAM	– tirpioji adhezijos molekulė
TNF-α	– <i>alfa</i> -naviko nekrozės faktorius (angl. <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>)
TRC	– trombocitų skaičius (x 10 ⁹ /l)
UV	– ultravioletinė (spinduliuotė)
VAKS	– vidutinis arterinis kraujospūdis
VCAM-1	– kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1 (angl. <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>)

VDR	– vitamino D receptorių
VEGF	– kraujagyslių endotelio augimo veiksnys (angl. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
Vit. D	– vitaminas D
VLA-4	– vėlyvasis aktyvavimo antigenas-4 (angl. <i>Very Late Activation antigen-4</i>)
ŽMA	– Žemės magnetinis aktyvumas
ŽML	– Žemės magnetinis laukas

1. ĮVADAS

Širdies ir kraujagyslių (ŠK) sistemos ligos tebėra aktuali visuomenės sveikatos problema. Nepaisant naujausių diagnostikos ir gydymo pasiekimų, sergamumas ir mirtingumas nuo šių ligų, ypač Vakarų šalyse, išlieka gana didelis. Tai lemia ne tik blogesnę gyvenimo kokybę, bet ir milžiniškas išlaidas sveikatos priežiūrai. Pagrindinė tokios situacijos priežastis – nepakankama kova su tradiciniais ŠK ligų rizikos veiksniais. Tikėtina, kad jų egzistuoja ir kitų, dar šiuo metu neatrastų. Pastarąjį dešimtmetį aptinkama vis daugiau naujų ŠK ligų rizikos veiksnių, kurių poveikio mechanizmai tebėra nepakankamai ištirti. Turint svarių įrodymų apie vieno ar kito veiksnio reikšmę ŠK ligų atsiradimui, bus rastos ir tinkamiausios poveikio priemonės tokių veiksnių įtakai sumažinti.

Pastaruoju metu daug dėmesio skiriama vitamino D stokos problemai ir jo sąsajoms su organizmo veiklos ypatumais bei įvairiais sveikatos sutrikimais. Seniai žinoma apie vitamino D reikšmę kauliniam audiniui, bet, gausėjant duomenų apie šio vitamino vaidmenį kitiems audiniams bei organams, vitaminas D atrandamas iš naujo. Kai kurie autoriai vitamino D trūkumą jau įvardija kaip nepriklausomą ŠK ligų rizikos veiksnį [1, 2]. Daugelio epidemiologinių tyrimų rezultatai iš tiesų parodė vitamino D trūkumo sąsajas su padidėjusia kai kurių ŠK ligų rizika. Visgi trūksta duomenų, kaip keistūsi ŠK ligų eiga, papildomai vartojant vitamino D preparatų, kokios turėtų būti optimalios jų dozės, gydymo ar profilaktikos trukmė. Kiekvienais metais atrandami įrodymai paruošia dirvą naujiems moksliniams tyrimams, tarp jų ir analizuojantiems įvairius vitamino D poveikio ŠK sistemai aspektus [3, 4]. Šiuo metu nėra visiškai aišku, kaip vitaminas D geba paveikti kraujagyslių endotelio funkciją, tuo pačiu – ir ankstyvuosius kraujagyslių funkcijų sutrikimus, ir kokio lygmens vitamino D atsargos organizme yra būtinos optimaliam ŠK sistemos funkcionavimui. Be to, didesnę dalis klinikinių tyrimų, vertinusių vitamino D svarbą ligų patogenezėje, atlikti, tiriant jau sergančius arba pagyvenusius asmenis. Gana nedaug yra tyrimų, atliktų jauniems ir palyginti sveikiems asmenims, kuriems mažiausiai

tikėtini dideli struktūriniai kraujagyslių pokyčiai. Tokie asmenys paprastai nevartoja vaistų, galinčių reikšmingai paveikti endotelį [5–7].

Nustatyta, kad kai kurios ŠK ligos pasižymi tam tikru sezoniškumu. Antai miokardo infarktas dažniau ištinka žiemą [8]. Žiemą, ypač vidutinio klimato šalyse, linkęs didėti ir arterinis kraujospūdis [9]. Sausio mėnesį kur kas dažniau mirštama nuo širdies nepakankamumo, o rugpjūtį – daug rečiau, palyginti su vidutiniu mėnesio mirštamumu [10]. Žinoma, kad vienas svarbiausių mechanizmų, vystantis ūmiems ŠK sindromams, yra tokių medžiagų kaip adhezijos molekulės pagausėjimas, bylojantis apie padidėjusį endotelio, trombocitų bei leukocitų aktyvumą [11–14]. Visgi tokių dėsningumų priežastys nėra visiškai aiškios. Aptiktos sergamumo ir mirtingumo nuo ŠK ligų sąsajos su aplinkos veiksniais, kaip antai Saulės aktyvumo, Žemės magnetinio lauko stiprumo bei kosminės spinduliuotės, kitimais [15]. Šie kitimai gali lemti vadinamųjų ūmios fazės biožymenų pokyčius organizme [16]. Kita vertus, vadinamųjų „kosminių“ veiksnių stiprumas ir pobūdis gali kisti įvairiai, nebūtinai tik sezoniškai pagal metų laikus, todėl pavieniai autoriai užsimena ir apie galimas sergamumo kitimų sąsajas su vitaminu D [17, 18]. Atkreiptinas dėmesys, jog Lietuva patenka tarp šalių, kuriose dėl klimato ypatumų (mažai saulėtų dienų) ir kitų priežasčių vitamino D trūkumas tebėra aktuali įvairaus amžiaus žmonių problema [19–21]. Mūsų žiniomis, iki šiol Lietuvoje nebuvo atlikta mokslinių tyrimų, nagrinėjančių vitamino D atsargų kitimą tiems patiems asmenims skirtingais metų laikotarpiais. Moksliniu požiūriu „nevienmomenčio“ tipo tyrimai, t. y. dinaminiai ilgalaikiai arba serijiniai, ypač vertinant sezoninius vitamino D koncentracijos kitimus ir jų galimas sąsajas su įvairiais sveikatos sutrikimais bei ankstyvaisiais kraujagyslių endotelio pažeidimo biožymenimis, yra daug vertingesni ir įvairių autorių dažniau rekomenduojami [13, 22]. Manome, kad mūsų atlikti tyrimai padės įvertinti ne tik sveikų jaunų vyrų vitamino D koncentracijos kitimus skirtingais sezonais, bet ir šių kitimų galimas sąsajas su ankstyvaisiais kraujagyslių endotelio pažeidimo žymenimis. Tikimės, kad mūsų tyrimo rezultatai papildys šiuolaikinę sampratą tiek apie vitamino D sezoninių svyravimų, tiek apie Žemės magnetinio aktyvumo poveikį

kraujagyslių endoteliui bei aiškinimus apie kai kurių ŠK sindromų ar kitų sveikatos sutrikimų sezoniškumo galimas priežastis.

1.1. Darbo tikslas

Ištirti jaunų vyrų sezoninius vitamino D koncentracijos kitimus kraujyje ir nustatyti šių kitimų sąsajas su tirpiosiomis kraujagyslių endotelio ląstelių adhezijos molekulėmis.

1.2. Darbo uždaviniai

1. Įvertinti jaunų vyrų 25-hidroksi-vitamino D koncentraciją kraujo serume šiltojo ir šaltojo sezono metu.
2. Įvertinti adhezijos molekulių – kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulės-1, tarpląstelinės adhezijos molekulės-1, E-selektino ir P-selektino – tirpiųjų formų koncentraciją kraujo serume šiltuoju ir šaltuoju metų sezonu.
3. Nustatyti 25-hidroksi-vitamino D koncentracijos sąsajas su adhezijos molekulių tirpiųjų formų koncentracijomis.
4. Išanalizuoti adhezijos molekulių tirpiųjų formų koncentracijos sezoninių skirtumų sąsajas su sezoniniais 25-hidroksi-vitamino D koncentracijos svyravimais.
5. Įvertinti tirpiųjų adhezijos molekulių ir vitamino D koncentracijos koreliacinių ryšių ypatumus su kai kuriais tradiciniais širdies ir kraujagyslių ligų veiksniais atspindinčiais rodikliais (antsvorio / nutukimo rodikliais, rūkymu, lipidų ir C reaktyviojo baltymo koncentracija kraujyje ir kt.).

1.3. Ginamieji teiginiai

1. Vitamino D atsargų rodikliui – 25-hidroksi-vitamino D koncentracijai kraujo serume – būdingas sezoniškumas.
2. Sezoniniai vitamino D koncentracijos kraujo serume pokyčiai susiję su tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių koncentracijos kitimais.

3. Tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių koncentracijoms kraujo serume būdingos sąsajos su tradiciniais širdies ir kraujagyslių ligų riziką nusakančiais rodikliais.

1.4. Darbo mokslinis naujumas

Atlikti dinaminiai vitamino D koncentracijos kraujyje tyrimai jaunų (20–39 m.) Lietuvos vyrų grupėje ir nustatyti dideli sezoniniai vitamino D atsargų svyravimai.

Kompleksiškai įvertintos kraujo 25-hidroksi-vitamino D koncentracijos ir jos kitimų sąsajos su tirpiosiomis endotelio adhezijos molekulėmis bei šių molekulių koncentracijos sezonine kaita jaunų sveikų vyrų grupėje. Nustatyta, kad kai kurios sąsajos yra tiesioginio, o ne atvirkštinio pobūdžio. Tokie rezultatai leidžia teigti, kad vitaminas D gali ne tik veikti adhezijos molekulių raišką ląstelėse, bet ir šių molekulių tirpiųjų formų gamybą. Tikėtina, jog kai kurių tirpiųjų adhezijos molekulių sezoninis pagausėjimas kraujo serume nebūtinai įrodo endotelio disfunkciją, o priešingai – atspindi sumažėjusią ŠK ligų riziką. Kita vertus, skirtingais metais nustatyti nevienodo pobūdžio tirpiųjų adhezijos molekulių koncentracijų pokyčiai, kurių negalima paaiškinti vien 25-hidroksi-vitamino D ar kitų įprastų klinikinių parametrų kitimais, skatino ieškoti papildomų sąveikų. Viena iš tokių – Žemės magnetinio aktyvumo įtaka. Vadinamųjų „kosminių“ aplinkos veiksnių reikšmė žmogaus organizmui tyrinėta ir anksčiau, tačiau, mūsų žiniomis, iki šiol nėra atlikto tyrimo, nagrinėjančio būtent tirpiųjų adhezijos molekulių koncentracijos ir Žemės magnetinio aktyvumo kitimų sąsajas.

1.5. Praktinė darbo reikšmė

Duomenys apie jaunų vyrų vitamino D atsargų kitimą metams bėgant papildoma kitose Europos šalyse anksčiau atliktų tyrimų žinias. Nustatytas aiškus sezoninis vitamino D atsargų svyravimas leidžia teigti, kad Lietuvos gyventojams galima pritaikyti kitų tyrėjų aptiktas šio reiškinio sąsajas su

imuninio atsako kitimu bei sergamumo kai kuriomis ligomis, pavyzdžiui, infekcinėmis kvėpavimo takų, sezoniškumu.

Beveik visiems tirtos amžiaus grupės vyrams nustatytas vitamino D trūkumas šaltuoju sezonu ir tai nesunku paaiškinti Lietuvos geografiniais bei klimato ypatumais. Bet gana netikėta buvo tai, kad net ketvirtadaliui tiriamųjų vitamino D nepakako ir šiltuoju laikotarpiu. Taigi vitamino D trūkumo problema Lietuvai yra aktuali ne tik šaltuoju metų laiku. Manome, jog gydytojai turėtų dažniau savo pacientus paraginti išsitiirti 25-hidroksi-vitamino D koncentraciją kraujo serume ir, esant vitamino D stokai, rekomenduoti vartoti vitamino D preparatų. Kita vertus, jau artėjant šaltajam laikotarpiui, reiktų apsvarstyti galimybę profilaktiškai vartoti vitamino D papildus, ypač didesnės rizikos grupių asmenims. Vitamino D koncentracijos tyrimas galėtų būti įdiegtas į kasdienę šeimos gydytojo praktiką.

Vitamino D poveikio ŠK sistemai, ypač funkciniam kraujagyslių pokyčiams, aspektai yra palyginti mažai tyrinėti. Mūsų nustatytos vitamino D sąsajos su tirpiosiomis adhezijos molekulėmis – endotelio funkcionavimo rodikliais – gali būti vertingas indėlis šioje srityje. Pakartotinai tiriant tuos pačius asmenis, gautieji duomenys yra vertingesni negu vienmomenčio (skerspūvio) tyrimo, nes leidžia diskutuoti apie aptiktą pokyčių tam tikrą priežastingumą. Panašu, kad vitaminas D pasižymi labai sudėtingu, daugialypiu poveikiu ne tik kraujagyslių endoteliui ir adhezijos molekulių gamybai ląstelėse, bet ir šių molekulių atpalaidavimui į kraują. Tikimės, jog mūsų rezultatai paskatins kitus tyrėjus domėtis vitamino D sąsajomis tiek su tirpiosiomis, tiek su ląstelių paviršiuje fiksuotomis adhezijos molekulėmis, taip pat – tyrinėti žmogaus organizmui svarbių aplinkos veiksnių, kaip antai Žemės magnetinio aktyvumo, įtaką endotelio aktyvinimo žymenims. Manome, kad moksliniuose vitamino D poveikio kraujagyslių endoteliui tyrimuose tinkamas sprendimas būtų toks: tyrimo objektu pasirinkti dvi adhezijos molekules iš keturių mūsų tirtųjų – kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulę-1 ir P-selektiną, kurioms nustatytos stipriausios sąsajos su vitamino D atsargų rodikliu.

1.6. Autoriaus indėlis

Šio darbo autorius sukūrė tyrimo metodiką ir duomenų rinkimo anketą, parengė visus reikalingus dokumentus biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimui gauti. Disertantas taip pat sukūrė kompiuterinę programą, padedančią iš pateikto pacientų sąrašo atsitiktinai išrinkti kandidatus dalyvauti tyrime, analizavo kandidatų tinkamumą, remdamasis turima medicinine dokumentacija, kvietė atrinktuosius ir įdiegė išankstinės registracijos atvykimui į tyrimą internetu bei tiriamųjų informavimo sistemą. Darbo autorius koordinavo mokslinio tyrimo eigą, apklausė tiriamus asmenis, su pagalbininkais atliko antropometrinius matavimus, tiriamųjų kraujo ėminių pirminį apdorojimą, o ėminus pristatė į VUL Santariškių klinikų laboratoriją. Susipažino su vitamino D ir tirpiųjų adhezijos molekulių koncentracijos kraujyje nustatymo metodika. Be to, disertantas iš esmės prisidėjo, gaunant papildomą finansavimą moksliniam tyrimui iš VU, vykdant paslaugų ir įrangos viešuosius pirkimus bei parengiant laboratorinių tyrimų apmokėjimo sutartis. Darbo autorius atliko statistinę tyrimo duomenų analizę, interpretavo gautus rezultatus. Su bendraautoriais rengė mokslinius straipsnius. Vykdomą mokslo darbą disertantas viešino stendiniais ir žodiniais pranešimais nacionalinėse ir tarptautinėse mokslinėse konferencijose, tiriamąją problemą pristatė paskaitose VU studentams bei rezidentams.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Vitamino D fiziologija ir klinikinė reikšmė

Vitaminas D (toliau – Vit. D) yra grupė riebaluose tirpių medžiagų. Pagal cheminę prigimtį tai sekosteroidai – į steroidus panašios molekulės. Steroidai sudaryti iš keturių susijungusių anglies atomų žiedų, o sekosteroidų vienas iš šių žiedų (B žiedas) yra suardytas (atviras; lotynų k. *seco* – kertu, pjaunu). Žinomos 5 Vit. D formos (nuo D1 iki D5) [23], iš kurių svarbiausios yra ergokalciferolis (vitaminas D2) ir cholekalciferolis (vitaminas D3). Išsamiau aptarsime esminius Vit. D apykaitos bei poveikio žmogaus organizmui aspektus.

2.1.1. Vitamino D šaltiniai ir apykaita

Pagrindinis (90 %) Vit. D šaltinis žmogui yra jo sintezė odoje, kurioje, veikiant ultravioletiniams (UV) B spektro spinduliams (bangos ilgis 290–315 nm), iš cholesterolio pirmtako 7-dehidrocholesterolio susidaro previtaminas D3 (precholekalCIFerolis). Optimaliausia Vit. D sintezei yra nuo 295 iki 300 nm ultravioletinė B (UVB) spinduliuotė, todėl ši siaura UVB spektro dalis kartais vadinama D-UV [24]. Previtaminas D3, veikiant temperatūrai, iš lėto izomerizuojasi į vitaminą D3. Abu šie virsmai nėra katalizuojami fermentų. Įdomus faktas: previtamino D3 ar vitamino D3 perteklių Saulės šviesa suardo iki neaktyvių fotoproduktų – tachisterolio ir lumisterolio, taigi „perdozuoti“ šio vitamino, ilgai būnant saulėje, neįmanoma [25]. Su maistu žmogus gauna tik nedidelę reikiamo vitamino D kiekio dalį. Vitamino D3 šaltinis – kai kurie gyvūniniai produktai: riebi žuvis (lašiša, skumbrė, sardinė, silkė, tunas), žuvų taukai, kiaušinio trynys. Vitamino D2 yra kai kuriuose augaluose ir grybuose. Kai kuriose šalyse, pavyzdžiui, JAV, vitaminu D2 arba D3 praturtinami kai kurie maisto produktai, pavyzdžiui, pienas, jogurtai, margarinai, sultys, dribsniai. Iš žarnyno Vit. D chilomikronų sudėtyje rezorbuojamas į limfinę sistemą, iš jos patenka į kraujo apytaką. Kraujyje Vit. D pernešamas jį susiejančio baltymo, vadinamo transkalciferinu, priklausiančio α -globulinams. Mažiau nei 1 % Vit. D laisvai cirkuliuoja plazmoje.

Kepenyse, veikiamas fermento D-25-hidroksilazės, Vit. D (tiek susintetintas odoje, tiek gautas su maistu) virsta 25-hidroksi-vitaminu D (25OH-D), kitaip vadinamu kalcidioliu, kuris biologiškai yra beveik neaktyvus. D-25-hidroksilazė – tai grupė mitochondrijų ir mikrosomų izofermentų: CYP2R1, CYP27A1, CYP3A4 ir CYP2DII, iš kurių CYP2R1 turi didžiausią afinitetą substratui [26, 27]. D-25-hidroksilazės daugiausia yra hepatocituose, tačiau šis fermentas aptiktas ir makrofaguose bei kai kurių tipų dendritinėse ląstelėse [28, 29]. 25OH-D koncentracijai kraujyje įtakos turi ir inkstai: 25OH-D filtruojamas glomeruluose ir aktyviai reabsorbuojamas kanalėliuose [30]. Nustatyta, kad tolimesnių Šiaurės Amerikos, Europos ir Azijos platumų gyventojų didžiausia 25OH-D koncentracija būna po saulėčiausio vasaros laikotarpio praėjus 30–60 dienų [26].

Veikiamas fermento 25OH-D-1 α -hidroksilazės (CYP27B1) inkstų proksimalinių kanalėlių epitelyje ir kituose audiniuose, 25OH-D („prohormonas“) virsta 1,25-dihidroksi-vitaminu D (1,25(OH)₂-D), kitaip vadinamu kalcitrioliu. Tai aktyvioji, arba hormoninė, Vit. D forma, kuri jau gali veikti Vit. D receptorių (VDR). Kalbant apie Vit. D veikimo mechanizmą, įprastai omenyje turimas būtent kalcitriolis. Verta pažymėti, kad kalcitriolio gamyba ne inkstuose buvo atrasta prieš maždaug 30 metų, tiriant sarkoidoze sergančius asmenis, tačiau tuo metu šis atradimas dar nesulaukė išskirtinio dėmesio [31]. Inkstų 1 α -hidroksilazę aktyvina parathormonas (PTH) ir hipofosfatemija, o slopina Ca²⁺ ir pats kalcitriolis (neigiamas grįžtamasis ryšys) bei osteocitų gaminamas fibroblastų augimo faktorius-23 (FGF23 – angl. *Fibroblast Growth Factor-23*). Įdomu tai, kad kitų (ne inkstų) audinių 1 α -hidroksilazės aktyvumo tokie veiksniai kaip parathormonas ar FGF23 neveikia, tačiau šį fermentą gali aktyvinti uždegimo mediatoriai, kaip antai *gamma*-interferonas (INF- γ), arba bakterijų lipopolisacharidai [27, 32]. Vit. D inaktyvina fermentas vitamino D 24-hidroksilazė (CYP24A1), paversdamas kalcitriole rūgštimi ir kitais metabolitais, kurie pašalinami su tulžimi arba šlapimu. 24-hidroksilazę gali aktyvinti tokie veiksniai kaip FGF23 ar fosfatai [25, 32]. Ne inkstų kanalėlių ląstelėse susintetintas 1,25(OH)₂-D, kuris daro poveikį genams,

kartu aktyvina ir CYP24 geną, t. y. skatina 24-hidroksilazės raišką, taigi inicijuoja savo paties suardymą; šis mechanizmas garantuoja, kad, vietiškai pasigaminęs, 1,25(OH)₂-D įprastinėmis sąlygomis nepateks į kraujotaką ir neturės sisteminio poveikio Ca apykaitai [25]. Žinoma per 30 Vit. D metabolitų, dauguma jų biologiškai mažai aktyvūs ir (arba) trumpaamžiai, taigi neturi klinikinės reikšmės [33].

2.1.2. Vitamino D poveikio taikiniai ir reikšmė

Jau gilioje senovėje žinota, kad Saulės šviesa naudinga, gydant kai kurias ligas. Dar 1848 m. pastebėta, jog, skiriant žuvų taukus, mažėja sergančiųjų tuberkulioze mirštamumas [5]. Deja, tuo metu nebuvo suprastas tokio poveikio mechanizmas. Tik XX a. pradžioje daugelio mokslininkų, tyrusių rachitu sergančius žmones ir gyvūnus, dėka paaiškėjo, kad naudingą poveikį turi žuvų taukuose esanti medžiaga, vėliau pavadinta vitaminu D [33]. XX amžiuje, daugelio Vakarų šalių gyventojams pradėjus vartoti žuvų taukus rachitui gydyti ir profilaktikai, atrodė, kad viskas apie Vit. D kaip apie „kaulų sveikatai“ būtiną vitaminą jau žinoma. Visgi paskutiniųjų dešimtmečių moksliniai tyrimai smarkiai praplėtė požiūrį apie Vit. D poveikį, ir ne tik kauliniam audiniui. Suvokta, kad šis vitaminas svarbus per visą organizmo gyvavimo laikotarpį, o ne tik tam tikrais periodais, kaip antai vystantis kaulams [34].

Tradiciškai Vit. D priskiriamas vitaminams, nors šiuo metu dažniau vadinamas hormonu. Viena vertus, veikimo mechanizmu iš tiesų primena steroidinius hormonus, kita vertus, taip vadinamas dėl sugebėjimo pasigaminti pačiame žmogaus organizme [35]. Nustatyta, kad jau prieš daugiau nei 500 mln. metų vandenyne gyvenę vienaląsčiai organizmai sugebėdavo fotosintezės būdu pasigaminti Vit. D (D₂), kuris, kaip manoma, inkorporuotas į membraną, gebėdamas keisti konfigūraciją, padėdavo kalcio jonams iš aplinkos patekti į ląstelę; todėl Vit. D pagrįstai galima vadinti vienu seniausių hormonų [36, 37].

Šiuo metu žinoma, kad Vit. D veikia dviem būdais – genominiu ir negenominiu. Genominis poveikis – tai sugebėjimas daryti tiesioginę įtaką genų raiškai branduolyje. 1,25(OH)₂-D, savarankiškai arba padedant baltymui

megaliniui patekęs į ląstelę-taikinį, susijungia su citoplazmoje esančiu VDR, tuomet difunduoja į ląstelės branduolį ir čia suformuoja heterodimerinį kompleksą su retinoinės rūgšties X receptoriais. Šis kompleksas, prisijungęs keletą kitų baltymų (kofaktorių), geba jungtis prie specifinių kai kurių genų promotorių vietų (VDRE – angl. *vitamin D-responsive elements*) ir skatinti arba slopinti atitinkamos mRNR, taigi ir baltymo, sintezę [32]. Nustatyta, kad apie 3 % viso žmogaus genomo gali būti bent iš dalies priklausomi nuo tokio Vit. D poveikio [34].

Negenominis Vit. D poveikis – tai pokyčiai, sukelti Vit. D prisijungus prie VDR, esančių ląstelės membranoje. Toliau signalo perdavimas gali vykti keliais būdais, pavyzdžiui, fosfatidilinozitolio-4,5-difosfato keliu, darant įtaką Ca^{2+} kiekiui citozolyje [38]. Pažymėtina, kad negenominis poveikis yra greitesnis negu genominis [32]. Manoma, kad tarp genominio ir negenominio mechanizmo galima tarpusavio sąveika [17, 32].

Nustatyta, kad vitaminas D3 yra 60–80 % aktyvesnis už vitaminą D2 [39], o 1,25-dihidroksi-vitaminas D3 turi didesnę afinitetą VDR nei 1,25-dihidroksi-vitaminas D2 [40]. Manoma, kad ne tik 1,25(OH)₂-D, bet ir 25OH-D, kurio koncentracija kraujyje apie 1000 kartų didesnė negu 1,25(OH)₂-D, o gal ir kiti vitamino D metabolitai, gali sąveikauti su VDR [17, 32], tačiau šis reiškinys nedaug tyrinėtas ir kol kas neturi didesnės klinikinės reikšmės.

„Klasikinis“ Vit. D vaidmuo – tai poveikis kalcio ir fosforo apykaitai. Jis skatina Ca^{2+} ir fosfatų rezorbciją žarnyne bei Ca^{2+} reabsorbciją inkstų kanalėliuose; kaulinio audinio osteoblastuose didina branduolio faktoriaus *kapa B* receptoriaus aktyvatoriaus (RANK – angl. *Receptor activator of nuclear factor-kappaB*) ligando gamybą, pastarasis skatina preosteoklastų vartimą osteoklastais ir kaulo ardymą, vadinasi, mobilizuojamos Ca bei fosforo atsargos iš kaulų į kraujotaką. Vit. D svarbą organizmui rodo tai, jog, nesant vitamino D, iš maisto pasisavinama tik 10–15 % Ca ir apie 60 % fosforo; esant pakankamai 1,25(OH)₂-D, Ca rezorbuojama iki 30–40 %, o fosforo – iki 80 % [25]. Įdomu tai, kad VDR ir 1,25(OH)₂-D gamyba buvo aptikta ir vienaląsčiuose mikroorganizmuose (pavyzdžiui, mielėse) bei primityviuose stuburiniuose

(pavyzdžiui, nėgėse), neturinčiuose kalcifikuoto skeleto ir dantų. Kai kurie autoriai daro išvadą, kad pirminė Vit. D paskirtis gyvojoje gamtoje buvo ne padėti apsirūpinti Ca ir fosforu griaučių mineralizacijai, o visiškai kita [31].

Dabartiniu metu gana nemažai žinoma apie kitokį Vit. D poveikį organizmo procesams. Pirmosios prielaidos buvo padarytos maždaug prieš 50 metų, tiriant gyvūnus. Buvo pastebėta, kad Vit. D hipervitaminozė sukelia arterijų kalkėjimą ir pagreitina aterosklerozę [38]. Be to, nustatyta, kad VDR neturinčioms pelėms vystėsi hipertenzija ir širdies remodeliacija [41]. Prieš maždaug 30 metų pastebėta, kad žmogaus ir pelės leukeminės ląstelės turi VDR, o, veikiant $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$, jų proliferacija susilpnėja ir jos geba diferencijuotis į „normalius“ makrofagus; vėliau panašus $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ poveikis pastebėtas, atliekant tyrimus su melanomos, storosios žarnos vėžio ir prostatos vėžio ląstelėmis [37]. Dabar žinoma, kad VDR turi beveik visų rūšių ląstelės [42], taip pat jie aptikti ir lygiųjų raumenų ląstelėse, endotelyje ir kardiomiocituose [43]. Fermentą 1α -hidroksilazę turi ne tik inkstai, bet ir kitos ląstelės, pavyzdžiui, endotelio ir lygiųjų raumenų ląstelės, makrofagai ir limfocitai; vadinasi, šios ląstelės sugeba pasigaminti kalcitriolio savo reikmėms, todėl, esant Vit. D trūkumui, gali sutrikti jų veikla [32].

2.1.3. Vitamino D aprūpinimo vertinimas

Įtariant, jog paciento sveikatos būklė gali būti susijusi su Vit. D stygiumi, dažniausiai kyla trys klausimai: 1) kam (kokiems pacientams) tirti; 2) kokius rodiklius ir kaip tirti; 3) kaip interpretuoti gautas reikšmes.

Nors Vit. D trūkumas yra paplitęs, tirti visus asmenis kol kas nerekomenduojama, nes tam reikėtų gana daug lėšų, o mažos rizikos populiacijose (kur mažai tikėtinas Vit. D nepakankamumas) tai būtų ekonomiškai nepagrįsta [3, 44]. Todėl yra išskiriamos tam tikros rizikos grupės pacientų, kuriems indikuotina tirti Vit. D kiekį, kaip antai sergantiems rachitu ar osteoporoze, esant malabsorbcijos sindromui (sergant uždegiminėmis žarnų ligomis, cistine fibroze ir pan.), hiperparatiroidizmui, nutukusiems asmenims, nėščiosioms ir maitinančioms krūtimi [3]. Ar tirti Vit. D ir visiems kitiems

asmenims, gyvenantiems „nesaulėtose“ šalyse, vienos nuomonės dar nėra. Kai kurie autoriai rekomenduoja tai atlikti reguliariai [13, 45] visiems pacientams, segantiems ŠK ir kitomis lėtinėmis ligomis, bent jau JAV, kur Vit. D daugelis gauna nepakankamai. Mūsų žiniomis, šiuo klausimu galutinių rekomendacijų Lietuvai taip pat dar nėra. Juo labiau, kad Lietuvoje ambulatoriškai už Vit. D koncentracijos kraujyje tyrimą dažniausiai tenka mokėti pačiam pacientui, nes šis tyrimas nekompensuojamas iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo (PSDF) lėšų. Tačiau, turint galvoje, kad lietuvių gyvenimo būdas panašus į amerikiečių, ir lyginant sergamumo struktūrą, manytina, kad bent daliai Lietuvos pacientų, pavyzdžiui, turintiems antsvorio ir nutukusiems, reikėtų pasiūlyti išsitiirti 25OH-D koncentraciją kraujyje.

Kitas klausimas – tirti 25OH-D ar 1,25(OH)₂-D? 1,25(OH)₂-D koncentracijos nerekomenduojama naudoti kaip Vit. D pakankamumo rodiklio dėl kelių priežasčių [39]: 1) 1,25(OH)₂-D kiekis kraujyje labai svyruoja, nes jį gaminanti inkstų 1 α -hidroksilazė yra priklausoma nuo įvairių veiksnių įtakos – PTH, inkstų veiklos ir pan.; 2) 1,25(OH)₂-D neparodo ne inkstuose (t. y. kituose organuose ir audiniuose) susintetinto kalcitriolio, dalyvaujančio autokrininiame / parakrininiame reguliavime, kiekio; 3) 25OH-D koncentracijos pusėjimo trukmė yra 2–3 savaitės, o štai 1,25(OH)₂-D – kur kas mažesnė – tik 5–8 val. Verta pažymėti, kad 1,25(OH)₂-D koncentracija kraujyje nebūtinai koreliuoja su 25OH-D koncentracija; esant Vit. D trūkumui, 1,25(OH)₂-D koncentracija gali būti ir sumažėjusi, ir normali, ir padidėjusi [46].

Tirti 1,25(OH)₂-D reikėtų tik tam tikrais atvejais, pavyzdžiui, įtariant retą rachito formą, sergant inkstų funkcijos nepakankamumu ir pan. Be to, Vit. D hidroksilinimo reakcija kepenyse, priešingai nei inkstuose, nėra reguliuojama kitų endogeninių medžiagų ir iš esmės priklauso tik nuo substrato kiekio [47]. 25OH-D gamyba kepenyse sutrinka tik esant pažengusiai kepenų ligos stadijai [47], pavyzdžiui, sergant sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu. Dėl visų šių priežasčių būtent 25OH-D koncentracija kraujyje dabar laikoma rodikliu, geriausiai rodančiu vitamino D atsargas organizme. Vis dar nėra galutinai sutarta, kaip vertinti antsvorio turinčių ir nutukusių asmenų 25OH-D

koncentraciją kraujyje. Vit. D linkęs kauptis riebaliniame audinyje, todėl manoma, kad tikrosios Vit. D atsargos organizme yra didesnės, negu būtų galima spręsti vien tik pagal 25OH-D koncentraciją kraujo serume [35, 48]. Visgi geresnio rodiklio nei 25OH-D koncentracija kraujyje kol kas nėra.

25OH-D koncentracija dažniausiai nusakoma ng/ml arba nmol/l. Perskaičiavimui naudojama tokia formulė:

$$\text{koncentracija ng/ml} \times 2,5 = \text{koncentracija nmol/l}$$

Tikslesniems skaičiavimams naudojamas daugiklis 2,496. Tačiau klinikinėje praktikoje paprastumo dėlei galima naudoti 2,5.

Vit. D koncentracijos kraujyje tyrimo būdai yra įvairūs – skysčių chromatografija su masės spektroskopija, imunofermentinės analizės *ELISA* (angl. *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*) metodas, radioimuniniai testai, chemiluminescencijos metodas ir efektyvioji skysčių chromatografija (HPLC – angl. *High-Performance Liquid Chromatography*). Vieni autoriai auksiniu standartu laiko skysčių chromatografiją su masės spektroskopija [23], kiti – imuninius metodus [26]. Vienais metodais nustatomos visos cirkuliuojančios 25OH-D formos, kitais – atskirai 25-hidroksi-vitamins D2 ir 25-hidroksi-vitamins D3. Pastaruoju metu rekomenduojama tirti tik bendrą 25OH-D koncentraciją. Atskiras frakcijas verta nustatyti tik tam tikrais atvejais, pavyzdžiui, skiriant vitamino D2 preparatus ir įtariant, kad jie nepakankamai pasisavinami dėl malabsorbcijos [39]. Mūsų tyrime buvo nustatoma bendroji 25OH-D koncentracija kraujo serume.

Yra tam tikrų neaiškumų dėl to, kokią 25OH-D koncentraciją kraujyje laikyti normalia. Absoliutaus sutarimo šiuo klausimu nėra. Laikoma, kad pageidaujama koncentracija yra per 30 ng/ml (75 nmol/l) [49, 50] suaugusiam žmogui, nes mažesnė koncentracija yra siejama su didesne griaučių ligų ir kitų sveikatos sutrikimų rizika. Remiantis 2011 m. paskelbtomis Tarptautinės endokrinologų draugijos Vit. D kiekio įvertinimo, gydymo ir profilaktikos gairėmis [3], Vit. D trūkumas (deficitas, avitaminozė, angl. *deficiency*) konstatuojamas, kai serume 25OH-D yra ne daugiau kaip 20 ng/ml,

nepakankamumas (hipovitaminozė, angl. *insufficiency*) – kai ne daugiau kaip 30 ng/ml. 30 ng/ml riba buvo pasirinkta, nes ji siejama su maksimalia Ca²⁺ rezorbcija, didžiausia PTH supresija (t. y. minimaliu PTH kiekiu kraujyje), didžiausia raumenų jėga ir kaulų tankiu, maža kaulų lūžių rizika ir gera sveikata [37, 51]. Deja, kai kurie tyrimai parodė, kad PTH kitimo ribos labai plačios nepriklausomai nuo Vit. D kiekio [52]. Antai didelė PTH koncentracija kraujyje gali būti vien dėl nepakankamos Ca rezorbcijos, kuri yra sutrikusi ne dėl Vit. D trūkumo, o dėl kitų ligų, arba tiesiog mažai Ca yra maiste [53]. Taigi PTH ne visada koreliuoja su Vit. D kiekiu organizme. Kai kurie autoriai apskritai siūlo atsakyti tokio termino kaip „vitamino D nepakankamumas“ ir bet kokius dėl per mažo aprūpinimo vitaminu D atsirandančius organizmo sutrikimus visada vadinti vienodai – stygiumi (angl. *deficiency*) [39].

Šiuo metu vis labiau įsivyrėja požiūris, kad 25OH-D koncentracija kraujyje, kuriai esant, viena organizmo sistema funkcionuoja tinkamai, gali būti neadekvati kitos sistemos atžvilgiu [39, 54]. Kitaip sakant, jeigu gaunamo Vit. D kiekio pakanka sveikiems kaulams palaikyti, tai *a priori* dar nereiškia, kad tokio pat vitamino D kiekio organizme pakaks ir, pavyzdžiui, normaliai ŠK sistemos veiklai užtikrinti. Kai kurie mokslininkai siūlo optimalios 25OH-D koncentracijos riba laikyti ne 30 ng/ml, o 40 ng/ml [49, 55], ypač turint galvoje tokių ligų kaip vėžys ar ŠK ligos riziką. Svarbus faktas: natūraliai Saulės spindulių daugiau gaunančių žmonių, pavyzdžiui, gyvenančių atogrąžų ir paatogrąžio kraštuose, 25OH-D koncentracija kraujyje dažniausiai yra 48–60 ng/ml, todėl daroma išvada, kad panašus rodiklis galėjo būti ir ankstyvųjų žmonių (medžiotojų ir rinkėjų), gyvenusių pusiaujo Afrikoje [39]. Rytinėje Afrikoje dabar gyvenančių masajų kraujyje 25OH-D koncentracija yra 50–80 ng/ml [52]. Jeigu, kaip teigiama, biologinė žmogaus evoliucija beveik nevyksta, vadinasi, visi fiziologiniai procesai mūsų organizme mažai skiriasi nuo pirmykščio žmogaus. Pastarojo gyvybiniai procesai susiformavo, veikiant tuometinėms gamtos sąlygoms, kurios, pavyzdžiui, Saulės aktyvumas, nėra kardinaliai pasikeitusios; taigi didesnę kaip 48 ng/ml koncentraciją galima laikyti norma ir dabartiniam žmogui. Galima diskutuoti, ar toks normatyvas

privalomas visiems suaugusiems žmonėms. Iš pirmo žvilgsnio, tolstant nuo pusiaujo, Saulės spinduliuotės intensyvumas mažėja, taigi galimybės gamintis vitaminui D3 vidutinių ir tolimesnių platumų gyventojų odoje menkesnės ir jų 25OH-D koncentracijos normos tarsi turėtų būti mažesnės, palyginti su pusiaujo gyventojais. Bet egzistuoja kompensaciniai mechanizmai: toli nuo pusiaujo gyvenančių tautų odoje mažiau melanino, taigi jis mažiau konkuruoja su 7-dehidrocholesteroliu dėl UVB fotonų absorbcijos [24]. Kitas būdas – mitybos ypatumai: nuo senovės kai kurios šiaurinės tautos vartodavo daug žuvies, turinčios vitamino D3. Deja, Lietuvoje žuvies suvartojama pernelyg mažai [56].

Nustatyta, kad suaugusiam asmeniui toksinis Vit. D poveikis pasireiškia, esant didesnei nei 100 ng/ml 25OH-D koncentracijai kraujyje [57]. Vis dėlto aprašomi tik pavieniai apsinuodijimo atvejai, kai ilgą laiką buvo vartojama Vit. D preparatų labai didelėmis dozėmis – daugiau nei 40 000 TV per parą [23, 57]. Vit. D stokos prevencijos ir gydymo galimybės išsamiau aptartos ankstesnėje mūsų publikacijoje [58].

2.1.4. Vitamino D trūkumo problema

Dar visai neseniai manyta, kad bent jau Vakarų šalyse vitaminų stokos nebėra. Deja, tenka pripažinti, kad Vit. D nepakankamumo problema dėl ryškių pastarųjų dešimtmečių gyvenimo būdo pokyčių išliko [52]. Visų pirma – gauname mažiau Saulės šviesos, nes daugiau laiko praleidžiame uždaroje patalpose dirbdami ir laisvalaikiu, dėvime drabužius, dengiančius beveik visą kūną, įvairiomis priemonėmis saugomės nuo Saulės spindulių, bijodami odos navikų [59]. Didmiesčiuose ši problema dar aktualesnė, nes dėl tokių veiksmų kaip aukšti pastatai ir oro užterštumas žmonės pasiekia dar mažiau UV spindulių [60]. Didesnė Vit. D nepakankamumo rizika yra šalių, esančių šiauriau ar piečiau nei 40-oji lygiagretė, gyventojams [60, 61] – žiemos metu dėl natūraliai sumažėjusio Saulės spinduliuotės intensyvumo vitamino D3 sintezė odoje beveik nevyksta. Žiemą, esant palyginti mažam Saulės zenito kampui, jos spinduliams tenka nueiti ilgesnį kelią pro ozono sluoksnį, kuris geba absorbuoti ilgesnes nei 290 nm UVB bangas, taigi mus pasiekia mažiau UVB spindulių

[24]. Šiltuoju metų laiku vidutinių platumų šalyse susiduriama su kita problema: stipriausia UV spinduliuotė (kai vadinamasis UV-indeksas perkopia 3) yra maždaug tarp 10:30 ir 16:30 (rugpjūčio mėn.), taigi asmenys, tokiu metu privalantys dirbti patalpose, turi labai menkas galimybes natūraliu būdu papildyti savo Vit. D atsargas [62].

Maiste Vit. D sumažėja dėl technologinių gamybos ypatumų [60], be to, tokių reikalingų produktų kaip žuvis vartojama nepakankamai. Kitas aspektas – didėjantis nutukusių asmenų skaičius, – jiems Vit. D trūkumas yra dar aktualesnė problema. Vit. D yra tirpus riebaluose ir gali kauptis riebaliniame audinyje kaip atsargos. Manoma, kad toks žmogaus sugebėjimas kaupti Vit. D išsivystė kaip atsakas į natūraliai sumažėjančią šio vitamino gamybą žiemą [36]. Tačiau požiūris, jog riebaliniame audinyje sukauptas Vit. D yra organizmo atsargos, yra kritikuojamas [63], nes abejojama, ar tos atsargos yra prieinamos kitiems audiniams. Riebaliniame audinyje sukauptas Vit. D yra sekvestruotas ir tampa neefektyvus, t. y. Vit. D kiekis kraujyje įprastai esti sumažėjęs ir Vit. D stokoja kiti organizmo audiniai [64].

Vit. D trūkumas, deja, dažnai nediagnozuojamas, yra iš tiesų rimta problema, netgi vadinama pasauline epidemija [24]. Manoma, kad apie 1 mlrd. žmonių gauna nepakankamai Vit. D [42]. Žinoma, kad didesnė rizika yra pagyvenusiems asmenims. Pirma, senstant mažėja odos gebėjimas sintetinti vitaminą D3 [52], antra, tokie asmenys mažiau juda, rečiau išeina į lauką, ypač gyvendami globos ar slaugos įstaigose, taigi rečiau veikiami Saulės šviesos [24]. Nurodoma, kad nuo 40 iki 100 % JAV ir Europos senyvų žmonių trūksta Vit. D [52]. Visgi jaunesniems asmenims ši problema ne ką mažiau aktuali. Tiriant vidutinio amžiaus britus nustatyta, kad Vit. D nepakanka 60 % tiriamųjų, o žiemą ir pavasarį šis skaičius padidėja net iki 90 % [65]. JAV Vit. D stokoja 24 % paauglių ir 32 % jaunų suaugusiųjų [52]. 2012 m. atliktos sisteminės 200 tyrimų, atliktų 46 šalyse, apžvalgos duomenimis, žiemos periodu Vit. D trūksta daugumos Europos šalių gyventojams: sąlyginai sveikiems vyrams ir moterims vidutinė Vit. D koncentracija kraujyje buvo tik 25–49 nmol/l [66].

2.1.5. Vitamino D poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai mechanizmai

Pabrėžtina, kad Vit. D pasižymi įvairialypiu poveikiu organizmui. Norint suvokti šio vitamino poveikį kraujagyslėms ir konkrečiai – endoteliui bei jo funkcijai, būtina žinoti esminius patologinius fiziologinius mechanizmus, kuriais Vit. D stoka gali sukelti ŠK sistemos sutrikimus. Nustatyta, kad VDR aktyvinimas slopina renino-angiotenzino-aldosterono sistemą (RAAS), slopina uždegimą ir moduliuoja imuninės sistemos aktyvumą, taigi veikia esminius mechanizmus, per kuriuos, sergant ŠK ligomis, yra pažeidžiami organai taikiniai [42]. Taip pat yra įrodytas Vit. D ryšys su kai kuriais tradiciniais ŠK ligų rizikos veiksniais ir tiesioginis poveikis endoteliui. Kai kuriuos aspektus verta apžvelgti detaliau.

Poveikis renino-angiotenzino-aldosterono sistemai. Ilgalaikis RAAS aktyvinimas geba sukelti įvairių nepageidaujamų procesų: oksidacinį stresą, endotelio disfunkciją, kraujagyslių standumo padidėjimą bei hipertrofiją [13], miokardo remodeliaciją ir nepakankamumą [67]. Vit. D veikia, slopindamas renino sekreciją inkstų jukstaglomeruliniame aparate. Yra duomenų, kad palankus Vit. D poveikis galimas ir jam sąveikaujant su angiotenzino II receptoriais [32]. Manoma, kad intrauteriniu periodu, stokojant Vit. D, gali sutrinkti inkstų vystymasis, o tai lemia mažesnę nefronų skaičių, arteriolių sklerozę bei padidėjusį angiotenzino kiekį; dėl to jau vaikystėje atsiranda didelė rizika sirgti arterine hipertenzija [68].

Poveikis uždegimui ir imuninei sistemai. Vit. D geba blokuoti uždegimui palankių transkripcijos faktorių, pavyzdžiui, branduolio faktoriaus *kapa B* (NF κ B – angl. *Nuclear Factor-KappaB*), aktyvinimą [27, 68, 69]. Žinoma, kad padidėjęs NF κ B aktyvumas skatina aterosklerozės, atsparumo insulinui bei II tipo cukrinio diabeto (CD) vystymąsi [70]. Vit. D uždegimą slopina, mažindamas uždegimą skatinančių citokinų, kaip antai INF- γ , interleukino-2 (IL-2) ar *alfa*-naviko nekrozės faktoriaus (TNF- α – angl. *Tumor Necrosis Factor-alpha*), gamybą ir didindamas uždegimą slopinančių citokinų, kaip antai IL-10, gamybą [13]. Nustatyta, kad Vit. D geba slopinti fermentus matrikso metaloproteinazes (MMP), kurie reikšmingi kraujagyslių ir miokardo

remodeliacijai bei aterosklerozinės plokštelės plyšimui, taip pat aktyvina MMP slopiklius (TIMP – angl. *Tissue Inhibitors of Metalloproteinases*) [67, 71].

Dar Vit. D skatina naiviuosius Th limfocitus (T limfocitus-pagalbininkus) diferencijuotis į Th2 (mažiau uždegimui palankius), o ne į Th1 (labiau uždegimui palankius) [27, 72]; skatina monocitų diferenciaciją į makrofagus; slopina B limfocitų proliferaciją, diferenciaciją į plazmines ląsteles ir antikūnų gamybą, B atminties ląstelių formavimąsi [28]. Vit. D veikia prostaglandinų apykaitą, slopindamas juos gaminantį fermentą ciklooksigenazę-2, aktyvindamas 15-hidroksi-prostaglandindehidrogenazę (tai fermentas, ardantis prostaglandinus), ir slopina prostaglandinų receptorių raišką [55]. Taip pat verta pažymėti, kad Vit. D skatina baltymo katelicidino, pasižyminčio antimikrobinio veikimu, sintezę makrofaguose. Apibendrinant tokį daugialypį Vit. D poveikį galima vadinti imuninės sistemos homeostazės palaikymu / atkūrimu. Kitaip tariant, įgytam imunitetui Vit. D turi daugiau slopinamojo poveikio, o įgimtam – daugiau skatinamojo [73]. Žinoma, jog uždegimas yra svarbi grandis, vystantis tokioms būklėms kaip endotelio disfunkcija ir aterosklerozė. Esant pakankamai Vit. D, uždegiminis ir imuninis atsakas, pavyzdžiui, į infekcijos sukėlėją, tampa „tikslingesnis“, su mažesne rizika pereiti į lėtinę formą, gamintis citokinų ir kitų biologiškai aktyvių medžiagų pertekliui [13], taigi mažėja ir ŠK ligų rizika. Beje, yra iškelta hipotezė, jog arterinę hipertenziją galima laikyti autoimunine liga [74]. Todėl Vit. D reguliuojantis, autoimuninius procesus slopinantis poveikis galėtų būti vienas iš mechanizmų, paaiškinančių teigiamą šio vitamino įtaką arterine hipertenzija sergantiems asmenims.

Vitaminas D ir parathormonas. Nepakankamai gaunant Vit. D ir nors truputį sumažėjus Ca^{2+} koncentracijai kraujyje, padidėja PTH gamyba prieskydinėse liaukose. Ilgalaikis hiperparatiroidizmas yra nepageidaujamas dėl įvairialypio poveikio ŠK sistemai. Žinoma, jog PTH aktyvina RAAS, skatindamas renino gamybą [42], didina atsparumą insulinui [27, 38, 68], arterijos vidinio ir vidurinio dangalo storį [40], trikdo endotelio funkciją, mažindamas fermento endotelio azoto oksido (NO) sintazės (eNOS) aktyvumą

[68], skatina miokardo hipertrofiją, fibrozę ir patologinę remodeliaciją [40, 41, 67]. PTH slopina adipocituose katecholaminų indukuotą lipolizę ir didina fermento riebalų rūgščių sintazės kiekį [75], o tai gali skatinti lipidų kaupimąsi.

Poveikis angliavandenių ir lipidų apykaitai. Cukrinis diabetas yra ŠK ligų rizikos veiksnys. Nustatyta, kad Vit. D gali skatinti insulino sintezę ir sekreciją, apsaugoti kasos β ląsteles nuo sunaikinimo, veikiant citotoksiniams CD8+ limfocitams ir kitiems agresyviems veiksniams, didina periferinių audinių jautrumą insulinui [27, 38], didindamas insulino receptorių skaičių ir jų jautrumą insulinui [32]. Dėl šio poveikio Vit. D būtų naudingas ne tik sergant CD, bet ir neleistų prediabetui pereiti į diabetą [76]. Vit. D gali apsaugoti nuo ŠK komplikacijų, mažindamas galutinių glikozilinimo produktų kenksmingą poveikį endotelio ląstelėms [27]. Vit. D trūkumas yra siejamas su padidėjusia nėščiųjų diabeto rizika [68].

Mažiau yra ištirta Vit. D reikšmė lipidų apykaitai. Manoma, kad su Vit. D stoka siejamas atsparumas insulinui ir metabolinis sindromas yra viena iš dislipidemijos priežasčių [23]. Nustatyta, kad Vit. D mažina lipidų peroksidaciją [13], oksiduotų lipoproteinų akumuliaciją makrofaguose ir putliųjų ląstelių susidarymą [40, 77], gali slopinti fermento 3-hidroksi-3-metil-glutaril-kofermento A reduktazės aktyvumą, tuo sustiprindamas statinų veikimą [78]. Skatindamas formuotis didesnes didelio tankio lipoproteinų (DTL) daleles, pagerina cholesterolio „surinkimą“ ir pernašą iš periferinių audinių [40]. Be to, įmanomas netiesioginis poveikis lipidų apykaitai: kuo intensyvesnė Vit. D sintezė odoje, tuo daugiau jai suvartojama 7-dehidrocholesterolio, vadinasi, pastarojo mažiau lieka cholesterolio, taigi ir lipoproteinų, gamybai [17].

Vitaminas D ir nutukimas. Antsvorio turintiems ar nutukusiems asmenims dažnai nepakanka Vit. D dėl kelių priežasčių. Tokių asmenų kūno tūris yra didesnis nei normalios kūno masės žmonių, taigi tas pats odoje pasigaminusio ir su maistu ar papildais gauto Vit. D kiekis didesniame tūryje tiesiog pasiskirsto mažesniu tankiu [26]. Todėl Vit. D koncentracija nutukėlių kraujyje dažniausiai randama mažesnė negu nenutukusių asmenų. Manoma, kad tam tikra reikšmė tenka ir adipokinams. Nustatyta, kad riebalinio audinio

gaminamas leptinas gali slopinti CYP27B1 geno raišką ir 1α -hidroksilazės aktyvumą inkstuose ir (arba) pačiame riebaliniame audinyje [26], dėl to mažėja $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ gamyba.

Kita vertus, pats Vit. D trūkumas gali skatinti adipogenezę. Tyrimai rodo, jog antrinis hiperparatiroidizmas skatina viduląstelinio Ca^{2+} kiekio padidėjimą adipocituose, nes pats PTH aktyvina fosfolipazę $\text{C}\beta$ [79]. Be to, PTH skatina inkstuose $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ sintezę, o pastarasis taip pat skatina Ca kiekio didėjimą adipocito citozolyje. Šis mechanizmas, savaime suprantama, svarbus yra tol, kol pakanka substrato 1α -hidroksilazei, t. y. 25OH-D kiekiui kraujyje esant bent 4 ng/ml [26]. Pagausėjus Ca adipocite, aktyvėja riebalų rūgščių sintezė, slopinama lipolizė, daugėja laisvųjų deguonies radikalų (ROS – angl. *Reactive Oxygen Species*) [79]. Todėl lipidų kaupimasis didėja, slopinama adipocitų apoptozė ir aktyvinama jų proliferacija [79].

Buvo iškelta hipotezė [60], kad Vit. D galima vertinti kaip signalinę sistemą, kuri buvo itin svarbi pirmykščiam žmogui, nes, sumažėjus Saulės šviesos rudenį, mažiau gaminasi Vit. D, dėl to organizme įsivysto „žiemos metabolizmas“, pagausėja riebalų kiekis – ir tai padėdavo išgyventi šaltuoju periodu. Dėl civilizacijos laimėjimų šis mechanizmas praranda gyvybinę reikšmę dabartiniam žmogui, netgi priešingai – užsitęsęs sukelia nepageidaujamų pokyčių, kurie priskirtini būklei, dabar vadinamai metaboliniu sindromu. Gaila, kad ši, evoliucinės medicinos požiūriu, logiška hipotezė nepaskatino platesnės diskusijos. Ja būtų galima paaiškinti, kodėl taip sparčiai daugėja nutukusių žmonių ir kodėl įvairios svorio mažinimo programos dažnai neturi tvirto ilgalaikio poveikio.

Kiti mechanizmai. Tyrimai rodo, jog Vit. D geba slopinti trombocitų adheziją ir agregaciją [13], plazminogeno aktyviklio inhibitoriaus-1 bei trombospondino raišką, skatinti trombomodulino gamybą [38, 77, 80]. Toks poveikis yra ypač naudingas, sergant ateroskleroze ir kitomis ŠK ligomis, nes mažina trombozinių komplikacijų riziką. Kai kuriais duomenimis, Vit. D gali tiesiogiai veikti endotelio ląstelių funkciją, didindamas eNOS raišką bei aktyvumą [81, 82], reguliuodamas nuo endotelio priklausomą vazodilataciją

[64], skatindamas kraujagyslių endotelio augimo veiksnio (VEGF – angl. *Vascular Endothelial Growth Factor*), kuris didina eNOS aktyvumą, ir prostaciklino gamybą, o šis irgi sukelia kraujagyslių lygiųjų raumenų atsipalaidavimą [46, 68]. Bandymai su ląstelių kultūromis ir gyvūnais parodė, kad Vit. D pasižymi antioksidaciniu poveikiu, didindamas glutationo [83], gliukozės 6-fosfato dehidrogenazės [49] ir superoksido dismutazės kiekį bei mažindamas redukuoto nikotinamidadeninukleotido fosfato (NADPH) oksidazės aktyvumą ir laisvųjų deguonies radikalų gamybą [84]. Vit. D geba apsaugoti endotelio ląsteles nuo lipidų peroksidacijos [83] ir žūties, slopindamas apoptozės mechanizmus [85]. Nustatytas ryšys tarp 25OH-D koncentracijos kraujyje ir leukocitų chromosomų telomerų ilgio (LTL – angl. *Leukocyte Telomere Length*): asmenims, kurių 25OH-D koncentracija didesnė, LTL yra didesnis [49]. Žinoma, kad leukocitų telomerų trumpėjimas yra siejamas su oksidaciniu stresu, hipertenzija, CD, vėžiu [49]. Vit. D gali slopinti podocitų nykimą ir mezangiumo ląstelių proliferaciją, o tokie poveikiai stabdo nefropatijos bei arterinės hipertenzijos vystymąsi, sergant inkstų veiklos nepakankamumu [46]. Gana naujas radinys – aptiktas Vit. D poveikis vandenilio sulfido (H₂S) apykaitai. H₂S, kaip ir NO, yra galinga dujinė signalinė molekulė, gebanti mažinti kraujagyslių pažeidimo riziką keliais mechanizmais: ji slopina oksidacinį stresą, NFκB aktyvinimą, uždegimą skatinančių citokinų, pavyzdžiui, TNF-α, IL-1β, IL-6 ir IL-8, gamybą bei leukocitų adheziją prie kraujagyslių endotelio [86]. Vit. D geba padidinti cistationo-γ-liazės, vieno iš H₂S sintetinančių fermentų, raišką, taigi ir H₂S kiekį [87]. Todėl daroma prielaida, kad, trūkstant Vit. D, „signalinė H₂S sistema“ sutrinka, todėl kraujagyslėse stiprėja uždegimas, didėja ED ir sykiu ŠK ligų rizika.

Iš pateiktų duomenų matyti, kad Vit. D būdingi labai įvairūs poveikio organizmui mechanizmai, be to, daugelis iš jų yra susiję vienas su kitu. Deja, dauguma šių žinių gauta, atliekant tyrimus su ląstelių kultūromis ir gyvūnais, tad, norint suprasti tiek atskirų mechanizmų prigimtį, tiek kompleksinio Vit. D poveikio svarbą žmogaus organizmui, reikia tolesnių mokslinių tyrimų.

2.1.6. Vitamino D sąsajos su širdies ir kraujagyslių ligomis

Tokių civilizacijos ligų kaip ŠK ligos plitimas toks spartus, kad jau vadinamas epidemija. Todėl visiškai logiška ieškoti galimų sąsajų su kitomis visuomenės sveikatos problemomis, kaip antai Vit. D stoka. Bene pirmasis hipotezę apie UVB–Vit. D–ŠK ligų sąsajas 1981 m. iškėlė *R.Scragg*, remdamasis duomenimis apie mirštamumo nuo ŠK ligų sezoninius ir geografinius svyravimus [36]. Vienas pirmųjų tyrimų, suteikusių žinių apie palankų Vit. D veikimą, nepriklausomą nuo jo poveikio kaulų medžiagų apykaitai, buvo atliktas, tiriant lėtine inkstų liga, sukėlusią terminalinį inkstų nepakankamumą, sergančiuosius: paskyrus aktyvių Vit. D metabolitų ar Vit. D analogų preparatų, reikšmingai sumažėjo šių ligonių mirštamumas nuo kardiovaskulinių komplikacijų [42].

Pastarųjų metų sisteminių apžvalgų duomenimis, didesnė dalis epidemiologinių tyrimų parodė iš tiesų esant atvirkštinį ryšį tarp Vit. D koncentracijos kraujyje ir sergamumo bei mirtingumo nuo ŠK ligų [88–91]. Visgi šių apžvalgų autoriai pabrėžia, kad gana sunku daryti bendras išvadas, nes atliktų klinikinių tyrimų dizainas buvo labai skirtingas: skyrėsi tiriamųjų amžius, imčių dydis, kai kuriuose nebuvo atsižvelgiama į tokius svarbius veiksnius kaip geografinė platuma, gyvenamoji vietovė (miestas ar kaimas), sezono įtaka ar tautybė, o tai galėjo reikšmingai paveikti rezultatus.

Gana nevienareikšmiški yra klinikinių eksperimentinių tyrimų rezultatai. Ar Vit. D papildomas vartojimas gali reikšmingai pagerinti sergančiųjų ŠK būklę arba padėti išvengti ŠK ligų, duomenys yra priešaringi [38, 90-92]. Tokius atradimus keblu vertinti dėl kelių priežasčių. Kai kurie tyrimai planuoti taip, kad pirminis tikslas buvo Vit. D poveikio tyrimas ne ŠK ligoms, o kitoms baigtims, pavyzdžiui, kaulų lūžių dažniui; arba, be Vit. D, tiriamieji dar gavo ir Ca preparatų, o tai galėjo sumažinti pageidautiną paties Vit. D poveikį. Taip pat ne visuose tyrimuose buvo atsižvelgiama į pradinę bei galutinę Vit. D koncentraciją kraujyje arba skirtos per mažos (neoptimalios) Vit. D dozės, kurios yra nepakankamos, kad reikšmingai pagerėtų ŠK sistemos veikla. Galų gale nėra sutarimo, kokia gi, žvelgiant iš ŠK ligų perspektyvos, yra optimali Vit.

D koncentracija kraujyje, taip pat, kokiomis dozėmis reikėtų vartoti Vit. D papildomai [89]. Manoma, kad papildomai vartoti Vit. D būtų daug naudingiau asmenims, kuriems yra Vit. D avitaminozė ir hipovitaminozė, negu tiems, kuriems Vit. D pakanka [5, 90]. Daug vilčių dedama į didelės apimties placebo kontroliuojamus tyrimus, kaip antai neseniai pasibaigusį Vit. D poveikio pagyvenusių asmenų sergamumui ir mirtingumui tyrimą (*ViDAL* – angl. *Vitamin D and Longevity Trial*) ir tebevykstantį Vit. D ir Omega-3 polinesočiųjų riebiųjų rūgščių poveikio vėžio, širdies ligų bei insulto išsivystymo rizikai tyrimą (*VITAL* – angl. *Vitamin D and Omega-3 Trial*).

Pažymėtina, kad pastaruoju metu Vit. D yra intensyviai tyrinėjamas įvairiose srityse. Seniai žinoma jo reikšmė rachito, osteomaliacijos ir osteoporozės patogenezėje. Tačiau tyrimai byloja apie poveikį įvairiems organams bei sistemoms. Nustatyta, jog Vit. D trūkumas gali lemti griaučių raumenų silpnumą ir didinti griuvimų riziką [25]. Vit. D trūkumas yra siejamas su autoimuninėmis ligomis: sisteminė raudonąja vilklige [44], reumatoidiniu artritu [57], išsėtine skleroze [25]. Kai kurie autoriai sieja šaltuoju sezonu sumažėjusį Vit. D kiekį organizme su padidėjusiu sergamumu infekcinėmis kvėpavimo takų ligomis [57, 73], o didelis sergamumas tuberkulioze kai kuriose populiacijose, pavyzdžiui, afroamerikiečių, aiškinamas tose asmenų grupėse paplitusiu Vit. D trūkumu [25]. Be to, esama duomenų apie Vit. D stokos reikšmę, vystantis šizofrenijai, depresijai [57], kelių tipų demencijoms [40, 93], vadinamajam sezoniniam afektiniam sutrikimui [94], lėtinio nuovargio sindromui [40], nealkoholiniam kepenų suriebėjimui [95] ir senatvinei geltonosios dėmės degeneracijai [22]. Įrodyta, kad, stokojant Vit. D, didėja rizika susirgti kai kuriais navikais, kaip antai Hodžkino limfoma, storosios žarnos, prostatos, kiaušidžių bei krūties vėžiu [25]. Tad nenuostabu, kad susidomėjimas Vit. D pastaruoju metu didėja ne tik tarp medikų, bet ir visuomenėje, aktyviai dalyvaujant žiniasklaidai.

2.2. Endotelio disfunkcija: apibūdinimas, reikšmė ir nustatymo metodai

Kaip žinoma, vykstant daugeliui pataloginių procesų, prieš atsirandant struktūriniam pakitimams, vystosi funkciniai pokyčiai, kurie dažnai yra grįžtami, juos galima suvaldyti, aktyviai taikant gydomąsias priemones, ir būtent toje stadijoje pasiekti geriausių rezultatų. Vienas pavydžių – endotelio disfunkcija (ED). ED yra glaudžiai susijusi su endotelio aktyvacija, kurios vienas iš požymių yra pagausėjusi adhezijos molekulių, tarp jų ir mūsų tirtųjų, raiška endotelyje [69]. ED – šiuo metu vienas aktyviausiai tyrinėjamų aspektų kardiologijoje, kurį reikėtų aptarti išsamiau.

Endotelis – tai aukštos diferenciacijos epitelinės ląstelės, viena eile išklojančios kraujagysles ir limfagysles. Suaugusio žmogaus organizme yra apie 10^{13} endotelio ląstelių, kurių bendras svoris – apie 1 kg. Endotelis nebėra laikomas tiesiog „barjeru“ tarp pratekančio kraujo ir audinių. Tai – difuzinis organas, atliekantis įvairias funkcijas, pavyzdžiui, mitybinę ir kraujagyslių tonuso reguliavimo [96]. Svarbu pažymėti, kad pažeistas endotelis savo savybėmis skiriasi nuo sveiko endotelio. Plačiąja prasme, ED – tai endotelio funkcionavimo sutrikimas, kai sutrinka pusiausvyra tarp mediatorių, reguliuojančių kraujagyslės tonusą ir kraujo krešėjimą; tai pasireiškia nenormalia kraujagyslių homeostaze, sutrikusiu endotelio-barjero pralaidumu, polinkiu į uždegimą, proliferaciją, vazokonstrikciją, aterosklerozinę būklę bei trombozę [6, 97]. Tačiau dažniau ED vadinamas nuo endotelio priklausomos vazodiliatacijos sutrikimas, atsirandantis dėl susilpnėjusios NO gamybos endotelyje, sumažėjusio NO biologinio prieinamumo arba poveikio [69, 97, 98]. Svarbu prisiminti, kad organizme galimi laikini endotelio fenotipo pokyčiai, kai endotelio funkcija sugeba atsikurti [97], todėl tokie pokyčiai ligos nesukelia. Tačiau ilgą laiką (ar reguliariai) veikiant dirgikliams (stresoriams), endotelio gynybiniai pajėgumai išsenka, jo funkcija būna sutrikusi nuolat ir tuomet vystosi tikroji ED, kuri yra esminis žingsnis vystytis tam tikrai patologijai, pavyzdžiui, aterosklerozei [96, 97]. Žinoma, kad ED kartu su mažo intensyvumo uždegimu ilgai sukelti poendotelinio tarpląstelinio užpildo (matrikso) sudėties

pokyčius, kurie kartu su kitais sienelės struktūros pakitimais lemia padidėjusį arterijų standumą [7]. Todėl endotelio disfunkcija laikoma ankstyvuoju aterosklerozės rizikos veiksniu [98]. ED yra svarbi grandis, vystantis tokioms ligoms kaip arterinė hipertenzija, vaskulitai, erekcijos sutrikimai, diabeto komplikacijos [99], aptiktos netgi tam tikros jos sąsajos su Alzheimerio liga, miego apnėja, artroze [100]. ED yra ateities širdies ir kraujagyslių įvykių rizikos veiksnys, nes šiomis ligomis sergančių pacientų, kuriems nustatoma ED, prognozė yra blogesnė [1, 6]. Vadinasi, pradėjus taikyti aktyvias priemones jau šioje stadijoje, kuri kartais vadinama „nebyliąja“ ateroskleroze, tikimybė sustabdyti patologinio proceso progresavimą ir apsaugoti pacientą nuo ūmių išeminių sindromų yra didesnė [101].

Endotelio disfunkciją skatina iš esmės tie patys veiksniai, kurie laikomi ŠK ligų rizikos veiksniais – hipertenzija, dislipidemija, cukrinis diabetas, rūkymas, hiperhomocisteinemija ir kt. [49, 101-103]. Yra keletas mechanizmų, pavyzdžiui, tiesioginis endotelio pažeidimas, simpatinės nervų sistemos aktyvinimas, padidėjęs RAAS aktyvumas, oksidacinis stresas ir kt., per kuriuos pasireiškia žalingas šių rizikos veiksnių poveikis [104]. Visa tai skatina tiek endotelio, tiek lygiųjų raumenų ląstelių, tiek leukocitų aktyvinimą ir padidėjusią laisvųjų radikalų gamybą, taip pat – NFκB aktyvinimą; pastarasis skatina kai kurių uždegimui palankių veiksnių, kaip antai citokinai bei adhezijos molekulės, genų raišką [103, 105]. Be to, reaktyvūs deguonies (daug jų pagamina NADPH oksidazė bei ksantino oksidazė) ir azoto radikalai sukelia NO gamybos arba veikimo sutrikimus [96, 101, 106]. Pavyzdžiui, pagausėjus laisvųjų radikalų, endotelyje daugėja asimetrinio dimetilarginino (ADMA) ir kitų medžiagų, kurios trikdo endogeninio NO sintezę, konkuruodamos su NO sintazės substratu aminorūgštimi L-argininu arba slopindamos eNOS [98, 104]. Kita vertus, pats superoksido anijonas geba reaguoti su NO, taip susidaro peroksinitritas – jis oksiduoja tetrahidrobiopteriną (NO sintazės kofaktorių), todėl pakitusios konfigūracijos (angl. *uncoupled*) eNOS gamina mažiau NO, bet daugiau superoksido [107]. NO pasižymi oksidacinį stresą bei uždegimą slopinančiu poveikiu, tad, dėl įvairių veiksnių sumažėjus NO biologiniam prieinamumui,

stiprėja uždegimas, silpnėja endotelio gynybiniai pajėgumai, o tai, savo ruožtu, toliau mažina NO gamybą ir trikdo endotelio veiklą [108].

ED iš esmės yra pirmoji patologinio proceso kraujagyslėse fazė, kurią galima nustatyti, taikant šiuolaikinius diagnostikos metodus, t. y. įvertinti vadinamuosius ED biožymenis. Terminu „biožymuo“ nusakomas rodiklis (charakteristika), kuris gali būti objektyviai išmatuojamas ir įvertinamas kaip normalaus biologinio proceso, patologinio proceso ar atsako į gydomasias priemones žymuo, kuris nebūtinai yra susijęs priežastiniais ryšiais su klinicine baigtimi [109]. Biožymenys gali būti naudojami įvairiais tikslais: atrankinei patikrai, diagnostikai, prognozavimui (pavyzdžiui, ligos atkryčio), atsakui į gydymą stebėti [109, 110].

Yra įvairių ED tyrimo metodų – tiek instrumentinių, tiek laboratorinių. Instrumentiniai metodai skirstomi į neinvazinius ir invazinius. Invazinio metodo pavyzdys – intrakoronariniai mėginiai, kai širdies vainikinių arterijų angiografijos metu lašinant vazoaktyviausias medžiagas (acetilcholiną, adenozino difosfatą ir kt.), stebimi šių arterijų skersmens pokyčiai. Žinoma, kad sveikose arterijose vyrauja nuo endotelio priklausoma vazodilatacija, o esant endotelio pažeidimui, ima vyrauti vazokonstrikcija. Iš neinvazinių metodų, taikomų Lietuvos medicinos praktikoje, vertėtų paminėti tėkmės sukeltos vazodilatacijos (FMD – angl. *Flow Mediated Dilatation*) tyrimą, kuris dažniausiai atliekamas ultragarsu tiriant žasto arterijos skersmens pokyčius, atleidus dilbio veržiklį. Nors yra įrodyta daugelio instrumentinių tyrimų nauda klinikinėje praktikoje, atkreiptinas dėmesys, kad dauguma šių metodų turi vieną ar kelis trūkumus: jie yra brangūs, reikalinga sudėtinga aparatūra, labai nepatogūs ar net kelia didelę riziką pacientui (ypač invaziniai metodai); dėl kai kurių nėra sutarimo, kokius šių tyrimų rezultatus laikyti normaliais ar patologiniais; tyrėjas, taikantis šiuos metodus, turi būti labai patyręs; gali būti sudėtinga tyrimą pakartoti (angl. *reproduce*); tyrimo rezultatai yra labai priklausomi nuo šalutinių veiksnių, kaip antai tiriamojo galūnės odos ar patalpos temperatūros, ypač taikant mikrocirkuliacijos tyrimo metodus [99].

Alternatyva yra tirti ED laboratorinius biožymenis. Tai įvairios molekulės, sintetamos endotelio ląstelėse, dažnai vadinamos tiesiog biožymenimis (nepriedant žodžio „laboratoriniai“). Šiuos biožymenis galima nustatyti kraujo plazmoje ir (ar) endotelio ląstelėse. Biožymenims priskiriamos vazoaktyviosios medžiagos, pavyzdžiui, NO, endotelinas-1, ADMA, ir kitokie endotelio kilmės žymenys – fon Vilebrando faktorius, plazminogeno aktyviklio inhibitorius-1, tirpus trombomodulinas, adhezijos molekulės ir kt. Kai kurie autoriai ED biožymenims priskiria ir kitus biologinius darinius: endotelio ląsteles kraujotakoje (CEC – angl. *Circulating Endothelial Cells*), užuomazgines endotelio ląsteles (EPC – angl. *Endothelial Progenitor Cells*), endotelio mikrodaleles (angl. *Endothelial Microparticles*), endotelio glikokaliksą [97, 111, 112]. Didelių populiacijų tyrimuose tirti ED biožymenis kraujyje yra tinkamiau negu atlikti instrumentinius tyrimus [99]. Be abejo, visi laboratoriniai žymenys turi ne tik pranašumų, bet ir trūkumų. Viena iš kliūčių plačiau taikyti biožymenis yra ta, kad dauguma naujųjų biožymenų dar nėra standartizuoti, priešingai negu C reaktyvusis baltymas ar kiti dažnai klinikinėje praktikoje nustatomi rodikliai, o „normatyvai“ gali smarkiai skirtis, priklausomai nuo naudojamų reagentų ir tyrimo metodikos [113]. Tačiau pabrėžiama, kad net tokiu atveju biožymenys gali būti puikus ligos mechanizmus gvildenančių mokslinių tyrimų objektas [109]. Mūsų tyrime kaip endotelio aktyvinimo ir ED biožymenys pasirinktos tirpiosios adhezijos molekulės.

2.3. Adhezijos molekulės: apibūdinimas, vaidmuo organizme, klinikinė reikšmė

Adhezijos molekulės – tai įvairūs membranos baltymai, tarpininkaujantys vykstant ląstelių prikibimui viena prie kitos (tarpusavy) arba prie tarpląstelinio užpildo (matrikso). Adhezija (lot. *adhaesio* – sukibimas, prilipimas; pasiūlytas lietuviškas terminas „priekiba“ [114]) yra gyvybiškai svarbi organizmo ląstelių savybė. Dėl jos galima ląstelių migracija, diferenciacija ir augimas, audinių funkcionavimas bei vientisumo (integralumo) palaikymas [11]. Šiuo metu yra žinoma per 100 molekulių, galinčių atlikti adhezijos molekulių (AM) funkcijas.

Pagrindinės AM klasės yra šios: integrinai, selektinai, imunoglobulinų (Ig) didšeimės AM ir kadherinai [11, 97]. Pirmųjų trijų grupių AM yra svarbios leukocitams judėti (migracijai). Kadherinai svarbūs audinių vientisumui palaikyti.

Mūsų tyrime kaip ED ir endotelio aktyvacijos rodikliai buvo pasirinktos keturios endotelio gaminamos adhezijos molekulės: tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, E-selektinas ir P-selektinas. Šios AM, literatūros apžvalgų duomenimis [7, 97, 99, 115], yra tarp dažniausiai minimų AM, bene geriausiai rodančių endotelio aktyvinimą, disfunkciją ir (ar) pažeidimą; tai pat nurodoma, kad nemažai mokslinių tyrimų patvirtino esant šių AM sąsajų su kitais ŠK ligų rizikos veiksniais, o tokių AM tyrimai gali padėti, vertinant ŠK ligų riziką, ypač jauniems besimptomiams pacientams, kai kartu tiriama keletas biožymenų.

2.3.1. Tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1

Tai AM, priklausančios imunoglobulinų (Ig) didšeimei. Šiai gausiai grupei priskiriami visi baltymai, kurių molekulėse yra pasikartojančių struktūrų, panašių į imunoglobulinuose randamus domenų (sritis). Šie domenai sudaryti iš tankiai „supakuotų“ peptidų β vijų „vamzdžių“, kuriuos stabilizuoja disulfidinės jungtys [11, 14]. Ig didšeimei priklauso ir kai kurie kiti svarbūs baltymai, kaip antai didžiojo audinių suderinamumo komplekso (MHC – angl. *Major Histocompatibility Complex*) antigenai ir T-ląstelių receptoriai.

Tarpląstelinės adhezijos (priekibos) molekulė-1 (ICAM-1 – angl. *Intercellular Adhesion Molecule-1*), kitaip vadinama CD54 antigenu, yra transmembraninis glikoproteinas. Jo molekulinė masė – nuo 60 iki 114 kDa, priklausomai nuo prijungtų gliukozės molekulių skaičiaus [11, 14]. Šios AM struktūroje skiriamos trys dalys: užląstelinė, transmembraninė ir trumpa citoplazminė „uodega“. Svarbiausi ICAM-1 ligandai yra β2 integrinai: su limfocitų funkcija susijęs antigenas-1 (LFA-1 – angl. *Lymphocyte Function-Associated antigen-1*; sinonimas – CD11a/CD18 antigenas) ir makrofagų-1

antigenas (Mac-1 – angl. *Macrophage-1 antigen*; sinonimas – CD11b/CD18 antigenas), kurie ekspresuojami leukocitų paviršiuje [11, 14]. ICAM-1 gali sąveikauti ir su kitomis struktūromis: fibrinogenu, hialurono rūgštimi, *Plasmodium falciparum* infekuotais eritrocitais, CD43 antigenu (sialoforinu), rinovirusais [11, 14]. ICAM-1 nėra specifiška endoteliui, ji randama daugelio tipų ląstelių – epitelinių, limfocitų, monocitų, širdies raumens ląstelių, lygiųjų raumenų ląstelių, eozinofilų, keratinocitų, dendritinių ląstelių, kamieninių kraujodaros ląstelių, fibroblastų, hepatocitų – paviršiuje [11, 97, 116]. Šios AM raiška didėja dėl citokinų, pavyzdžiui, TNF- α , IFN- γ , IL-1, bakterijų endotoksinų, oksiduotų mažo tankio lipoproteinų (MTL) poveikio [11, 105]. Nurodoma, kad ICAM-1, be vaidmens leukocitų migracijai, yra svarbi sąveikaujant antigeną pateikiančioms ląstelėms ir T-limfocitams, t. y. susidarant vadinamajai imunologinei sinapsei [14]. Iki šiol nuodugniausiai ištirtas ICAM-1 vaidmuo būtent imuninei, o ne kitoms organizmo sistemoms [11].

Kraujagyslių ląstelių adhezijos (priekibos) molekulė-1 (VCAM-1 – angl. *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*; sinonimas CD106), yra 90 kDa molekulinės masės glikoproteinas, struktūra panašus į ICAM-1. Ramybės būsenoje endotelio ląstelių paviršiuje VCAM-1 ekspresuojamos menkai, tačiau jų labai padaugėja veikiant citokinams, pavyzdžiui, IL-1 β , IL-4, TNF- α ar IFN- γ , oksiduotiems MTL, hiperglikemijai, homocisteinui ar ypač pagausėjus laisvųjų radikalų [11, 97, 105]. VCAM-1 randama ir kitose ląstelėse: kaulų čiulpų fibroblastuose, audinių makrofaguose, dendritinėse ląstelėse, kraujagyslių sienelės lygiųjų raumenų ląstelėse, neuronuose [11, 116, 117]. Visgi daugiausia šių AM yra endotelio ląstelėse, todėl VCAM-1 galima laikyti specifiškesniu negu ICAM-1 endotelio aktyvinimo žymeniu [116]. VCAM-1 jungiasi su leukocitų paviršiaus $\alpha 4\beta 1$ integrinu, kitaip vadinamu vėlyvuju aktyvinimo antigenu-4 (VLA-4 – angl. *Very Late Activation antigen-4*), ir $\alpha 4\beta 7$ integrinu [11]. Palyginti su selektinų formuojamomis jungtys, kuriose dalyvauja VCAM-1 ir ICAM-1, yra kur kas tvirtesnės: nugalėję kraujo tėkmės jėgas, prilipę leukocitai gali pradėti migraciją gilyn – kiaurai per endotelį [105].

2.3.2. *E-selektinas, P-selektinas*

Šiuo metu žinomi trys selektinai. L-selektiną ekspresuoja leukocitai, E-selektiną – endotelis, P-selektiną – trombocitai ir endotelis. Tai transmembraniniai glikoproteinai, panašūs į lektinus – gamtoje paplitusius angliavandenius prijungiančius baltymus. Visų selektinų struktūra yra panaši: kaip ir ICAM-1 bei VCAM-1, jie sudaryti iš užląstelinės, transmembraninės ir citoplazminės dalies. Bet, kitaip negu daugumos kitų AM, selektinų funkcija yra labai specifinė: jie dalyvauja tik leukocitų, endotelio ląstelių ir trombocitų sąveikoje. Dalyvaujant Ca, selektino užląstelinės dalies lektino sritis jungiasi su ląstelių, pavyzdžiui, leukocitų arba vėžinių, molekulėmis, turinčiomis angliavandenių (oligosacharidų liekanų), pavyzdžiui, *sialyl-Lewis^x* (sLe^x) arba *sialyl-Lewis^a* (sLe^a) antigenais [11, 118]. Ši jungtis yra mažo giminingumo, „pereinamojo“ tipo, leukocito ir endotelio sąveika. Vis susidarant ir nutrūkstant šioms jungtims, leukocitai ne prikimba tvirtai, o, genami kraujo srovės, tarsi rieda endotelio paviršiumi. Sulėtėjusius leukocitus stipriau veikia citokinai bei chemokinai ir dėl to leukocitai aktyvinami, kinta jų paviršiuje esančių integrinų konformacija [14], tuomet tokie integrinai jau geba sudaryti tvirtas jungtis su Ig didšeimės molekulėmis, ypač ICAM-1 ir VCAM-1.

E-selektinas, kitaip vadinamas CD62E antigenu arba ELAM-1 (angl. *Endothelial-Leukocyte Adhesion Molecule-1*), neaktyviame endotelyje, išskyrus odos mikrokraujagyslių endotelį, nėra ekspresuojamas [119]. Taigi ši AM yra specifiskiausias ED biožymuo iš visų keturių mūsų tirtųjų AM. E-selektino molekulinė masė yra apie 64 kDa, tačiau gali siekti 100 ar net 115 kDa priklausomai nuo glikozilinimo laipsnio [118]. Iš anksto pagamintų E-selektino atsargų endotelyje nėra. Jis pradedamas gaminti, tik veikiant endotelio dirgikliams, pavyzdžiui, citokinams, ir per kelias valandas nuo uždegimo proceso pradžios ląstelių paviršiuje labai pagausėja E-selektino molekulių, o pasiekus piką, jų kiekis greitai sumažėja [97, 118]. Nurodoma, kad yra keletas E-selektino ligandų, pavyzdžiui, E-selektino ligandas-1 (ESL-1) neutrofilų, monocitų bei kai kurių limfocitų paviršiuje ir P-selektino glikoproteino ligandas (PSGL-1) neutrofilų, monocitų, eozinofilų bei daugelio limfocitų paviršiuje [11,

119]. Rečiau minimi kiti ligandai, kaip antai L-selektinas, CD43 ir CD44 antigenai, β 2 integrinai ir DR3 (angl. *Death Receptor-3*) [118].

P-selektinas, dar vadinamas CD62P, granulių membranos baltymu-140 (GMP-140 – angl. *Granule Membrane Protein 140*), nuo trombocitų aktyvinimo priklausomas granulių ir išorinės membranos baltymu (PADGEM – angl. *Platelet Activation-Dependent Granule to External Membrane Protein*), yra 140 kDa baltymas. Kitaip nei E-selektinas, P-selektinas yra sintetinamas iš anksto ir kaupiamas specifinėse granulėse, tiksliau, šių granulių membranose: α -granulėse – trombocituose bei *Weibel-Palade* kūneliuose – endotelio ląstelėse. Iš čia jis gali būti greitai „mobilizuotas“ į ląstelės paviršių, veikiant įvairiems dirgikliams, kaip antai trombinui, histaminui, komplemento faktoriams, laisviesiems radikalams, citokinams [11]. Taigi P-selektinas gali būti laikomas ne tik endotelio, bet ir trombocitų aktyvacijos žymeniu, ypač jeigu įvertinamas jo raiškos trombocitų paviršiuje intensyvumas. P-selektinas atsiranda endotelio paviršiuje anksčiau už E-selektiną, taigi kartais vadinamas leukocitų adhezijos proceso iniciatoriumi [120]. Nustatyta, kad P-selektino kiekio ląstelės paviršiuje pikas pasiekiamas po maždaug 10 min. nuo stimuliacijos pradžios, o jo ryškiai sumažėja per pirmąsias 3 val. [120]. Manoma, kad endotelio P-selektino pagrindinis ligandas yra leukocitų PSGL-1, kuris tik po specialaus glikozilinimo proceso gali sąveikauti kaip ligandas [11, 120].

2.3.3. Tirpiosios adhezijos molekulės

Adhezijos molekulės galima tirti endotelio ląstelėse, paimitose iš kraujo ar kraujagyslių, tačiau patogiau tirti jų tirpiąsias formas, ypač jeigu moksliniame tyrime dalyvauja daug individų. Tam galime taikyti įvairias metodikas, pavyzdžiui, *ELISA* metodu nustatyti tirpiųjų AM koncentraciją kraujo plazmoje arba serume. Tirpioji adhezijos molekulė – tai atitinkamos adhezijos molekulės užląstelinė dalis, kuri, veikiant tam tikriems fermentams proteazėms, „nukerpama“ maždaug ties įėjimo į plazminę membraną vieta. Manoma, kad apie 10 proc. ląstelės paviršiaus baltymų yra pašalinami tokios proteolizės būdu; tai yra svarbus baltymų skaičių ląstelės paviršiuje reguliuojantis mechanizmas,

galintis vykti įvairiose kūno ląstelėse [121]. Mokslinėje literatūroje tirpiųjų AM pavadinimai dažniausiai sudaromi pridedant „s“ raidę (angl. *soluble* – tirpus) prie atitinkamo AM pavadinimo. Pavyzdžiui, sVCAM-1 suprantama kaip VCAM-1 tirpioji forma. Tirpiųjų AM randama ir kituose skysčiuose, pavyzdžiui, smegenų skystyje ar bronchų alveolinėse nuoplovose [11]. Tirpiosios AM gali atsiskirti nuo aktyvios, bet nepažeistos ląstelės paviršiaus arba būti išlaisvinamos apoptozės metu. Žinoma, kad AM proteolizę gali vykdyti kai kurie MMP ir ADAM (angl. *A Disintegrin And Metalloproteases*) šeimos fermentai, kaip antai ADAM17, ypač dalyvaujant citokinams, pavyzdžiui, TNF- α [105, 121, 122]. Yra duomenų, kad tirpiosios AM gali susidaryti ir įvykus alternatyviam splaisingui (angl. *splicing* – sumezgimas, sudūrimas). Kitaip tariant, po transkripcijos, atitinkamos mRNR brendimo metu, iš pirminės mRNR (pirminio transkripto) „iškerpama“ daugiau nukleotidų sekų negu būtų gaminantis „įprastinei“ AM, o iš likusių sekų susiformuoja trumpesnė mRNR, kurios produktas, savaime suprantama, yra trumpesnė AM [116, 120].

Manoma, kad tirpiųjų adhezijos molekulių kiekis yra proporcingas visaverčių adhezijos molekulių, ekspresuotų ląstelių membranose, kiekiui [118, 123]. Antai nustatyta, kad sVCAM-1 kiekis kraujo plazmoje atitinka maždaug 20 proc. „ląstelinės“ sVCAM-1 kiekio [100], o pagrindinis sVCAM-1 šaltinis – smulkiųjų kraujagyslių, kaip antai arteriolių ir pokapiliarinių venulių, endotelis [122]. Vadinasi, pagausėjus AM endotelio ląstelėse, kraujo plazmoje turėtų padaugėti tirpiųjų molekulių. Kitaip sakant, kuo didesnis yra sisteminio endotelio pažeidimo, aktyvacijos ir disfunkcijos laipsnis, tuo didesnė yra AM raiška ląstelėse ir sykiu – atitinkamų tirpiųjų AM koncentracija [7, 11, 118]. Nors kitų autorių nuomone, kai kurių tirpiųjų AM, pavyzdžiui, tirpiojo E-selektino, padidėjusi koncentracija atspindi ne tiek endotelio aktyvinimą ir disfunkciją („žalingąjį“ procesą), kiek sustiprėjusią endotelio regeneraciją po pažeidimo („gerybinį“ procesą) [103].

Biologinė tirpiųjų AM prasmė nėra visiškai aiški. Iš pirmo žvilgsnio, tirpiosios AM yra tarsi „nevisavertės“, neveiklios molekulės. Tačiau kai kurie tyrimai rodo, kad tokios AM formos gali būti netgi labai aktyvios. Tiriant

gyvūnus, paaiškėjo, jog, sergant reumatoidiniu artritu, sVCAM-1 gali skatinti T limfocitų chemotaksį ir tuo būdu dalyvauti vykstant sinovitiui; sergant bronchų astma, sVCAM-1 gali skatinti eozinofilų migraciją į plaučių audinį [100]. Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad tirpioji ICAM-1 (sICAM-1) gali aktyvinti uždegimą, pavyzdžiui, skatindama TNF- α , IL-6, INF- γ bei kai kurių makrofagų uždegiminių baltymų (MIP – angl. *Macrophage Inflammatory Proteins*) gamybą, stiprinti lygiųjų raumenų ląstelių migraciją ir angiogenezę; todėl manoma, kad sICAM-1 gali būti svarbi progresuojant aterosklerozei bei sergant kitomis lėtinėmis uždegimo sukeltomis ligomis [14]. *In vitro* nustatyta, kad tirpusis E-selektinas gali turėti uždegimą slopinantį poveikį, nes, sugebėdamas jungtis su tuo pačiu epitopu kaip ir endotelio paviršiuje fiksuotas E-selektinas, konkuruoja su pastaruoju dėl ligando, todėl leukocitų adhezija prie endotelio menkėja [124]. Kiti tyrėjai nustatė, kad ir sVCAM-1 bei sICAM-1 ląstelių kultūrose gali slopinti leukocitų adheziją prie endotelio ląstelių [105, 123, 125]. Logiška manyti, kad AM „nukirpimas“ dėl proteolizės egzistuoja kaip svarbus reguliacinis mechanizmas, nes, sumažėjus AM molekulių kiekiui endotelio ląstelių paviršiuje, mažėja potencialių prikibimo vietų ir silpnėja leukocitų adhezija prie kraujagyslių sienelių [123].

2.3.4. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai ir adhezijos molekulės

Leukocitų adhezija yra gyvybiškai svarbus procesas, vystantis imuniniam bei uždegiminiam atsakui į audinių pažeidimą ar infekciją. Tačiau tam tikromis sąlygomis, pavyzdžiui, dėl dislipidemijos ar hipertenzijos, reguliaciniai mechanizmai sutrinka ir leukocitų adhezija, migracija ir uždegimas tampa nepageidaujamu reiškiniu, lemiančiu ligų vystymąsi [126]. Minėta, kad įvairūs rizikos veiksniai geba sukelti endotelio disfunkciją bei aktyvaciją, o to pasekmė – suintensyvėjusi uždegimą skatinančių citokinų ir kitų biologiškai aktyvių medžiagų gamyba ir NO sintezės susilpnėjimas. NO slopina tokių prilipimą skatinančių baltymų kaip P-selektinas, ICAM-1 ir VCAM-1 raišką, pavyzdžiui, slopindamas NF κ B prisijungimą prie AM geno promotoriaus. Taigi pagausėjus laisvųjų radikalų ir sumažėjus NO biologiniam prieinamumui, AM raiška

padidėja [69, 98, 105, 106]. Įrodyta, kad adhezijos molekulių ICAM-1, VCAM-1, E-selektino ir P-selektino raišką skatina ir sisteminiai uždegimo mediatoriai, pavyzdžiui, C reaktyvusis baltymas [127, 128]. Dėl endotelio ir lygiųjų raumenų ekspresuojamų AM atkeliavusių leukocitų išskiriami citokinai bei chemokinai toliau skatina tiek uždegiminį procesą, tiek endotelio pažeidimą, kartu silpnėja endotelio gynybiniai pajėgumai [96]. Todėl daroma išvada, kad padidėjusi AM raiška sergant lėtinėmis ligomis yra perteklinės oksidantų ir citokinų gamybos požymis [11], o dėl sutrikusių reguliacinių mechanizmų susidaro ydingas ratas: vis tęsiasi leukocitų „gaudymas“ (angl. *recruitment*) iš kraujotakos ir nesibaigiantis uždegimas.

Ne veltui tokios AM kaip mūsų tirtosios kartais vadinamos uždegimo kaskados stiprintuvais (angl. *amplifiers*) [129], o daugelis autorių tokias AM kaip VCAM-1, ICAM-1, E-selektinas ir P-selektinas priskiria uždegimo žymenims. Iš tiesų, šios AM tiesiogiai dalyvauja uždegimo procese, ypač svarbioje jo grandyje – leukocitų migracijoje; be to, uždegimo metu randama didesnė tirpiųjų molekulių koncentracija [113]. Tačiau, kaip minėta, kai kurios AM, pavyzdžiui, VCAM-1 ir ICAM-1, ekspresuojamos ir „ramybės“ metu, nesant uždegimui. Be to, endotelio pažeidimai gali būti laikini, taigi ne kiekvienas ED ar endotelio aktyvacijos epizodas, kai pagausėja AM raiška ir migruoja pavieniai leukocitai, pereina į tikrąjį uždegimo procesą. Kai kurių įgimtų sindromų atvejais, sutrikus tam tikros AM ar jos ligando gamybai ir bent vienam leukocitų adhezijos etapui, leukocitų migracija išvis nevyksta, nors kitos AM gali būti gausiai ekspresuojamos endotelyje [11], taigi sutrinka visas uždegimo procesas. Įdomu tai, kad uždegimo metu galimas priešingas vyksmas – AM raiškos susilpnėjimas: uždegimo mediatoriai, pavyzdžiui, TNF- α ir IL-1, ir chemokinai stimuliuoja indukuojamosios NO sintazės (iNOS) gamybą, o veikiant pastarosios gaminamam NO, slopinama leukocitų adhezija prie endotelio, mažinamas uždegimo mediatorių kiekis bei AM raiška [130]. Todėl teisingiau būtų minėtas keturias AM vadinti ne uždegimo, o endotelio aktyvinimo arba aktyvavimosi žymenimis, nes normali ramybės būsenos endotelio ląstelė mažai ekspresuoja AM, o jų pagausėja, tik ląstelei suaktyvėjus,

bet nebūtinai dėl uždegimo. Savaiame suprantama, kad aktyvinimas įvyksta, esant funkciniam ar mechaniniam ląstelės dirginimui arba pažeidimui, kuriam užsitęsęs, vystosi ir tikroji ED. Todėl visiškai priimtina adhezijos molekules vadinti ir ED žymenimis.

2.3.5. Adhezijos molekulių klinikinė reikšmė

Daugėja įrodymų, kad adhezijos molekulės dalyvauja jau ankstyvose aterosklerozės stadijose [13] ir kituose procesuose, kai vyksta endotelio disfunkcija ir aktyvinimas. Yra duomenų apie AM svarbą, progresuojant aterosklerozinei plokštei, sergant miokardo infarktu, esant poišeminiam-reperfuziniam pažeidimui, persodinto organo kraujagyslių pažeidimui (angl. *allograft vasculopathy*), miokarditui, hipertrofinei kardiomiopatijai [11] ir navikų ląstelių metastazavimui [131]. Daugiau tyrimų yra atlikta būtent su tirpiosiomis AM formomis. Pavyzdžiui, esant aterosklerozinės plokštelės plyšimui ir ūmiems koronariniams sindromams, randama didesnė tokių AM, kaip sICAM-1 ir sVCAM-1, koncentracija [109]. Nustatyta, kad sICAM-1 ir sVCAM-1 pagausėja, progresuojant diabetinei nefropatijai [132]. sVCAM-1 koncentracija būna padidėjusi, sergant *lupus* nefritu [133]. Rasta reikšmingų tirpiojo P-selektino (sP-SEL) sąsajų su lėtinėmis inkstų ligomis, ypač diabetine nefropatija su mikroalbuminurija [134]. Tirpiojo E-selektino (sE-SEL) koncentracija būna padidėjusi, sergant kepenų ligomis, bronchine astma, atopiniu dermatitu, žvyneline, uždegiminėmis žarnų ligomis [118].

Kai kurių autorių nuomone, tokių žymenų kaip adhezijos molekulių kiekio tyrimai gali būti naudingi, vertinant ne tik ED lygį, bet ir ŠK ligų riziką [38, 135]. Lietuvių autorių metodinėse rekomendacijose nurodoma, kad tirpūs ICAM, VCAM, E- ir P-selektinai gali būti sveikų vyrų ir moterų ŠK ligų prediktoriai [136]. Išties rasta sąsajų tarp sP-SEL koncentracijos ir ŠK ligų komplikacijų rizikos bei ŠK ligų rizikos sveikiems individams [135]. Nustatyta, kad sVCAM-1 koncentracija reikšmingai koreliavo su pagyvenusiu asmenų mirtingumu [100]. Neseniai paskelbto didelės apimties prospektyvinio tyrimo duomenimis, sE-SEL koncentracija yra nepriklausomas išeminio insulto rizikos

veiksny [137]. Atkreiptinas dėmesys, kad Lietuvoje buvo atlikta tyrimų, vertinusių adhezijos molekulių ir patologinių procesų sąryšius. L. Bagdonaitė ir bendradarbiai, tyrinėdami įvairių laboratorinių žymenų sąsajas su ŠK ligų rizikos veiksniais ir koronarinės širdies ligos išraiškomis, nustatė, kad sICAM-1 ir sVCAM-1 koncentracijos kraujo serume buvo didesnės ūminio koronarinio sindromo grupėje, lyginant su tikėtinomis sveikų asmenų reikšmėmis [138]. M. Balčiūnas nustatė [139], kad didesnė priešoperacinė sVCAM-1 koncentracija gali būti nepriklausomas didesnės kardiovaskulinių komplikacijų po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijų rizikos žymuo. A. Čypienės ir bendradarbių duomenimis, sVCAM-1 koncentracijos nustatymas gali padėti prognozuoti kardiovaskulinius įvykius ligoniams, sergantiems sisteminė skleroze [140]. Taigi galbūt AM – naujieji rizikos veiksniai – kažkada taps svarbūs kasdienėje praktikoje individų sveikatai vertinti ir rizikai stratifikuoti, gal net bus galima laisvai įsigyti asmeninių testų, grindžiamų AM koncentracijos nustatymu [109]. Manoma, kad tolesni moksliniai AM tyrimai gali būti naudingi farmacijos pramonei, pavyzdžiui, kuriant vaistus, galinčius blokuoti ICAM-1 ir LFA-1 sąveiką [14].

2.4. Žemės magnetinis aktyvumas ir jo poveikis organizmui

Kai kuriuos šio mokslinio tyrimo rezultatus bandėme paaiškinti, naudodamiesi ir tiesiogiai nematuotais Žemės magnetinio lauko stiprumą atspindinčiais rodikliais. Žemės magnetinio lauko (ŽML) įtaka žmogaus organizmui palyginti nedaug tyrinėta. Manome, kad kai kuriuos šios temos aspektus verta aptarti išsamiau.

ŽML kuria skysto metalo Žemės branduolyje dinamika. Žinoma, kad išorinis Žemės branduolys sudarytas iš beveik grynos skystos geležies. Išoriniame branduolyje vyksta jo masių konvencinis judėjimas, skatinamas šiluminės bei cheminės energijos Žemės gelmėse. O Žemės sukimasis, veikiant vadinamosioms Koriolio jėgoms, išoriniame branduolyje susuka tą dėl konvekcijos kylantį elektrai laidų skystį į spiralę. Šis judėjimas sukuria elektros sroves, kurios, savo ruožtu, kuria Žemės magnetinį lauką [141, 142]. Žemės

magnetinio lauko stiprumas, arba aktyvumas (ŽMA, angl. *Geomagnetic activity*) – kintantis reiškinys. Jis yra veikiamas Saulės aktyvumo, ypač jos magnetinių laukų ir spinduliavimo žybsnių metu [143]. Nustatytos tiesioginės ŽMA ir Saulės aktyvumo sąsajos, kurios atvirkščiai koreliavo su kosminės spinduliuotės intensyvumu [144]. Taigi Žemės magnetinis laukas pagrįstai vadinamas „skydu“ nuo kosminės spinduliuotės (pavyzdžiui, didelės energijos protonų bei neutronų, *gama* spinduliuotės), mažinantis žalingą pastarosios poveikį gyviesiems organizmams [143]. ŽMA matuojamas prietaisais magnetometrais įvairių pasaulio šalių observatorijose. Dažniausiai ŽMA būna nuo kelių iki kelių šimtų nT (nano Teslų) stiprumo. ŽMA matuojamas kas 3 val., užregistruojant didžiausią stiprumo vertę iš trijų magnetinio lauko vektorių, ir konvertuojamas į vadinamąjį *K* indeksą, vadinasi, standartizuojant ir įgalinant palyginti skirtingų observatorių duomenis. Taigi kiekvienai parai turime 8 *K* indeksus, kurie perskaičiuojami į atitinkamus *a* indeksus, o, suskaičiavus 8 paros *a* indeksų vidurkį, gaunamas vadinamasis dienos *A* indeksas (bedimensinis dydis). Subendrinti kelių observatorių *K* ir *A* indeksai – *Kp* ir *Ap* indeksai – vadinami „planetiniais“ indeksais ir atspindi vidutinį Žemės magnetinį aktyvumą [145].

Nepavyko rasti informacijos apie atliktus klinikinius tyrimus, rodžiusius vadinamųjų „kosminių“ veiksmų, pavyzdžiui, Žemės magnetinio aktyvumo, poveikį išimtinai žmogaus endotelio funkcijai ar adhezijos molekulėms. Tačiau apie tokios sąveikos egzistavimą byloja daug netiesioginių įrodymų.

Iš esmės visi materialūs objektai savyje turi clektringųjų dalelių, taigi gali būti paveikti elektrinių ir magnetinių laukų. Taip pat ir žmogus, kurį kaip fizinę būtybę galima laikyti tiems laukams jautria „bioelektrine sistema“ [146]. Nustatyta, kad magnetiniai laukai gali veikti įvairius gyvojo organizmo procesus: metalų jonų ir laisvųjų radikalų judėjimą ląstelėse ir audiniuose; elektronus, dalyvaujančius biocheminėse reakcijose; įelektrintus paviršius, pavyzdžiui, ląstelių membranas; kai kurių baltymų, pavyzdžiui, ATP sintazės, citochromoksidazės, ribosomų baltymų ir integrinų, genų raišką [142]. Vienas iš poveikio genų raiškai mechanizmų siejamas su vadinamųjų kriptochromų (*CRY* – angl. *Cryptochromes*) aktyvumo kitimu. Manoma, kad šios molekulės

dalyvauja biomagnetinio jutimo procese ir reguliuojant cirkadinius ritmus. Svarbu tai, kad kriptochromai geba paveikti transkripciją. Pavyzdžiui, kriptochromas-1 (CRY1) gali sudaryti heterodimerinius kompleksus su transkripcijos faktoriais, pavyzdžiui, CLOCK (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput* – cirkadinius ritmus reguliuojantis faktorius) ir BMAL1 (angl. *Brain and Muscle ARNT-Like 1* – smegenų ir raumenų į ARNT panašus baltymas-1; ARNT – angl. *Aryl hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator* – aromatinių angliavandenilių receptoriaus branduolinis nešiklis). CLOCK/BMAL1 kompleksas, neprisijungus CRY1, veikia kaip gliukokortikoidų receptoriaus ir NFκB transkripcijos aktyviklis. Prisijungęs CRY1 šią transkripciją slopina, vadinasi, silpnėja ir NFκB gamyba, o tai, savo ruožtu, gali susilpninti paties NFκB veikiamų uždegimui palankių baltymų, kaip antai kai kurių citokinų bei AM, genų raišką. Veikiant tam tikro dažnio magnetiniam laukui, CRY1 konformacija kinta ir jis atsijungia nuo CLOCK/BMAL1 komplekso, taigi atitinkama transkripcija vėl sustiprėja [142].

Visiškai tikėtina, kad egzistuoja ir daugiau poveikio genų funkciniam aktyvumui mechanizmų, kuriais ŽML bei kiti kosminiai aplinkos veiksniai (angl. *space weather* – „kosminiai orai“) įtakoja organizmo homeostazę. Atskira mokslo šaka – klinikinė kosmobiologija – nagrinėja minėtų veiksnių sąsajas su įvairias žmogaus sveikatos aspektais [147].

Eksperimentiniai tyrimai su ląstelių kultūromis ir gyvūnais parodė, kad elektromagnetiniai laukai gali veikti endotelio ląstelių proliferaciją, angiogenezę ir VEGF receptorių raišką [148], fagocitozės aktyvumą, laisvųjų radikalų bei IL-1 gamybą [149]. Svarbu tai, kad NO gamyba silpnėja, stiprėjant ŽML. Manoma, kad tai yra evoliucijos metu išsivysčiusio apsauginio mechanizmo atgarsiai. Žinoma, kad NO padeda neutralizuoti laisvuosius, pavyzdžiui, deguonies, radikalus, kurių pagausėja, sustiprėjus kosminiam spinduliavimui. Pastarojo poveikį mažina sustiprėjęs ŽML, tad, sumažėjus laisvųjų radikalų gamybai, sumažėja ir NO poreikis [150]. O *E.Stoupe*l su bendradarbiais nustatė, kad *in vitro* leukocitų adhezija bei agregacija buvo reikšmingai silpnesnė magnetinių audrų metu, lyginant su silpnesnio ŽML dienomis [151]. Be to, didesnio ŽMA

dienomis padidėja fibrinogeno, imunoglobulinų, *lupus* antikoagulianto ir CRB koncentracija, trombocitų skaičius, protrombino indeksas bei sustiprėja trombocitų agregacija [16, 152, 153]. Aptikta ŽMA sąsajų su kai kurių hormonų, kaip antai augimo hormono ir prolaktino, koncentracija kraujyje [154]. Svarbiausia tai, kad klinikiniai epidemiologiniai tyrimai parodė esant kosminių fizinių veiksnių, pavyzdžiui, ŽMA, Saulės aktyvumo, kosminių spindulių ir didelės energijos protonų srautų, kitimų sąsajas su ŠK įvykių (pavyzdžiui, krūtinės anginos priepuolių, miokardo infarkto) bei mirštamumo nuo įvairių priežasčių dažnio pokyčiais [15, 144, 155, 156]. Todėl, įvertinus visus minėtus faktus, manytina, kad endotelis kaip integrali organizmo dalis tiesiogiai ar netiesiogiai iš tiesų gali būti veikiamas tiek ŽML, tiek kitų fizinių aplinkos veiksnių; ED biožymenų pokyčiai galėtų būti tokio poveikio rodiklis.

2.5. Vitamino D sąsajos su endotelio disfunkcija ir adhezijos molekulėmis

Žinoma daug priemonių, padedančių pagerinti endotelio funkciją ir kartu sumažinti ŠK ligų riziką. Tai ne tik vaistai, kaip antai statinai ar angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai. Yra nemedikamentinių priemonių, kurių palankus poveikis įrodytas ar bent jau tikėtinas: reguliarus fizinis aktyvumas, gausnis daržovių ir vaisių vartojimas, maisto papildai, turintys polinesočiųjų riebiųjų rūgščių, seleno ar vitamino C ir kt. Ar tokiomis savybėmis pasižymi ir Vit. D, vienos nuomonės dar nėra. Minėta, kad šis vitaminas pasižymi labai įvairialypiu poveikiu ŠK sistemai. Jeigu Vit. D yra pajėgus gerinti endotelio funkciją tiek slopindamas bent kai kurių tradicinių rizikos veiksnių poveikį ŠK sistemai, tiek, matyt, ir tiesiogiai veikdamas endotelį, turėtų būti sąsajų tarp organizmo aprūpinimo Vit. D rodiklių ir endotelio (dis)funkcijos. Kitaip sakant, kuo daugiau yra 25OH-D kraujyje, tuo, viena vertus, silpniau kraujagysles veikia tokie sisteminiai veiksniai kaip RAAS, kita vertus, pačios endotelio ir kitos ląstelės dėl savojo fermento 1 α -hidroksilazės gali daugiau pasigaminti 1,25(OH)₂-D (kai tam fermentui turi pakankamai substrato, t. y. 25OH-D).

Išties ne vieno tyrimo rezultatai patvirtino esant ryšį tarp 25OH-D ir endotelio funkcijos, vertinamos instrumentiniais metodais. Tiriant sveikus savanorius Turkijoje [83], nustatyta, kad endotelio funkcija, vertinama pagal FMD žasto arterijoje rodmenis, buvo statistiškai reikšmingai blogesnė asmenų, kurių 25OH-D koncentracija kraujyje buvo mažesnė nei 25 nmol/l, palyginti su kontroline grupe, t. y. Vit. D nestokojančiais asmenimis, kurių 25OH-D koncentracija kraujyje buvo bent 75 nmol/l. Maža to: asmenims, turintiems Vit. D nepakankamumą, skyrus gydymą Vit. D preparatu (300 000 TV vitamino D3 į raumenis kartą per mėnesį), po 3 mėnesių nustatyta, kad FMD statistiškai reikšmingai pagerėjo. Panašu, kad egzistuoja ir atvirkštinio pobūdžio sąsajos tarp 25OH-D koncentracijos bei mikrocirkuliacijos: *I. Al Mheid* aptiko, kad mažas Vit. D atsargas turinčių asmenų yra blogesni ne tik FMD rodikliai, bet ir mažesnis piršto reakcinės hiperemijos indeksas [157]. *N. Chitalia* su bendraautoriais nustatė, kad mažas Vit. D atsargas turintiems lėtine 3 ar 4 stadijos inkstų liga sergantiems asmenims skyrus vitamino D3 preparatų (300000 TV pradžioje ir tiek pat 8-tą savaitę), po 16 sav. reikšmingai pagerėjo endotelio funkcija, ją tiriant FMD [158].

K.L. Jablonski ir bendra autoriai, tirdami vidutinio amžiaus ir vyresnius asmenis, nustatė esant tiesiogines FMD rodiklių, nusakančių ED, sąsajas su serumo 25OH-D koncentracija, bet neaptiko reikšmingų sąsajų su serumo 1,25(OH)₂-D koncentracija [159]; autoriai daro išvadą, kad kraujotakoje esantis (inkstuose pasigaminęs) 1,25(OH)₂-D ne itin lemia Vit. D poveikio kraujagyslėms mastą. Tokia išvada gana logiška, nes, esant Vit. D stygiui, endotelio ląstelėse mažiau ekspresuojama VDR ir 1 α -hidroksilazės [160]; taigi net esant padidėjusiai kraujo 1,25(OH)₂-D koncentracijai, pastarasis vienas pats silpnai geba daryti įtaką endotelio ląstelių veiklai.

Manoma, kad pačiose endotelio ląstelėse pasigaminęs 1,25(OH)₂-D, veikdamas autokrininiu ir parakrininiu būdu, turėtų slopinti endotelio aktyvinimą, uždegimą ir laisvųjų radikalų gamybą, o to padarinys – sumažėjusi AM raiška endotelyje ir mažesnis atitinkamų tirpiųjų AM formų kiekis. Kai kurie tyrimai su endotelio ląstelių kultūromis – de ja, ne visi – parodė, kad

1,25(OH)₂-D geba slopinti ICAM-1, VCAM-1 ir E-selektino raišką, ypač paskatintą citokiniais [161-166]; tiesa, keblu daryti bendras išvadas, nes tų tyrimų metodikos gana skirtingos.

Klinikinių tyrimų, vertinusių 25OH-D ir AM sąryšius, nėra gausu. Tiriant metaboliniu sindromu sergančiuosius [167], rasta didesnė sICAM-1 koncentracija kraujyje tų asmenų, kuriems nustatyta per maža 25OH-D koncentracija, palyginti su asmenimis, nestokojančiais Vit. D. Analizuodami daugiau kaip 3000 vyresnių (vidutinis amžius 62±10 m.) pacientų 25OH-D ir 1,25(OH)₂-D sąryšius su mirtingumu nuo ŠK ligų, bendruoju mirtingumu, rizikos veiksniais ir laboratoriniais rodikliais, *H. Dobnig* su bendraautoriais kartu aptiko šių Vit. D formų sąsają su tirpiosiomis ICAM-1 ir VCAM-1, kurios išliko reikšmingos, netgi atsižvelgiant į tokius kofaktorius kaip amžius, lytis, kūno masės indeksas (KMI), fizinio aktyvumo lygmuo, rūkymas, serga ar neserga cukriniu diabetu arba arterine hipertenzija, taip pat MTL-Ch koncentracija [168]. Jau minėtas *N. Chitalia* ir bendraautorių atliktas sergančiųjų lėtine inkstų liga tyrimas parodė, kad vitamino D3 preparatai reikšmingai sumažino sICAM-1, sVCAM-1 ir sE-SEL koncentracijas [158].

Vertinant įrodytus faktus apie Vit. D poveikį endotelio ląstelėms, darytina išvada, kad Vit. D atsargų kitimai turėtų sietis su kintančia endotelio funkcija, taigi ir endotelio biožymenų pokyčiais. Tiriant 253 vyresnio amžiaus suaugusiuosius, nustatyta, jog ADMA, ED biožymeniui, iš tiesų būdingi sezoniniai koncentracijos svyravimai. Be to, šie ADMA kitimai buvo „atvirkštinio“ pobūdžio 25OH-D sezoninių svyravimų atžvilgiu [81]. Kita mokslinė studija, kurioje dalyvavo 123 įvairaus amžiaus kelininkai, nustatė tam tikrus sICAM-1 ir sP-SEL sezoninius svyravimus: balandžio–gegužės mėn. vidutinė abiejų šių tAM koncentracija buvo reikšmingai didesnė negu rugsėjo–spalio mėn. [169]. Tačiau pastarajame tyrime neieškota sąsajų su 25OH-D koncentracija.

Daugelio tyrimų rezultatai rodo [22, 61, 73, 170-172], kad nuo pusiaujo nutolusiose šalyse (tokioms priklauso ir Lietuva) Vit. D kiekis organizme per metus kinta, didžiausias jis yra rugpjūčio ir rugsėjo mėnesiais (šiltasis sezonas),

mažiausias – vasario ir kovo mėnesiais (šaltasis sezonas), o tai visų pirma lemia Saulės šviesos intensyvumo kaita per metus. Todėl pasirinkome matuoti 25OH-D koncentraciją kraujyje du kartus: pirmą – rugpjūtį arba rugsėjį, antrą – vasarį arba kovą, tikėdamiesi rasti pakankamai didelį skirtumą tarp Vit. D koncentracijų. Kartu buvo atliekami ir kiti laboratoriniai tyrimai, tarp jų – tirpiųjų AM, tikintis pastarųjų koncentracijų skirtumus būsiant priešingus Vit. D koncentracijos kitimui, t. y. didesnes tirpiųjų AM koncentracijas būsiant šaltuoju sezonu. Tikrinome hipotezę, jog sąlyginai sveikiems, atsitiktinai parinktiems jauniems vyrams koreliaciniai ryšiai tarp tirpiųjų AM ir 25OH-D koncentracijų galėtų būti atvirkščiai proporcingi ir būti reikšmingi abiem sezonais.

Nors mokslinėje literatūroje gausu įrodymų apie Vit. D sąsajas su įvairiais kraujagyslių veiklos ypatumais, duomenų apie tikėtinas Vit. D ir kraujagyslių endotelio sąveikas jaunų sveikų žmonių organizme vis dar nepakanka. Kita vertus, turima įrodymų apie kraujo 25OH-D ir kai kurių ED biožymenų sąsajas, tačiau nėra aišku, ar būtent sezoniniai Vit. D atsargų kitimai gali veikti ir kitų biožymenų, kaip antai tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių, koncentracijos svyravimus.

3. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI

3.1. Imties tūris, tiriamųjų atranka

Vienas iš pagrindinių tyrimo tikslų buvo nustatyti koreliacinių ryšių ypatumus tarp vitamino D koncentracijos ir tirpiųjų adhezijos molekulių koncentracijos kraujyje. Todėl reikiama imties dydį (N) galima apskaičiuoti pagal konvencinę formulę, tinkamą tyrimams, kuriuose vertinama koreliacija [173]:

$$N = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{\left(\frac{1}{2} \ln\left(\frac{1+q}{1-q}\right)\right)^2} + 3,$$

kur α – reikšmingumo lygmuo, $1-\beta$ – galia, q – numatomas koreliacijos koeficientas. Tikintis atvirkštinės koreliacijos (numatomas koreliacijos koeficientas < 0), naudojamos vienakrypčio kriterijaus z reikšmės. Pasirinkus reikšmingumo lygmenį 0,05, $z_{0,95} = 1,64$, kai tyrimo galia 80%, $z_{0,80} = 0,84$. Prognozuojant palyginti nedidelį koreliacijos koeficientą $-0,25$, pagal šią formulę gauname, kad reikiama imtis yra 98 asmenys. Tikintis 85 proc. tiriamųjų dalyvavimo (t. y. 15 proc. tiriamųjų gali neatvykti antrą kartą), imties dydis yra $98 / (1-0,15) \approx 116 \approx 120$ asmenų. Jeigu, analizuojant tyrimo duomenis, gaunamas didesnis (absoliučia reikšme) nei prognozuotasis koreliacijos koeficientas, tyrimo galia nesumažėja.

Dalyvauti tyrime buvo kviečiami sąlygiškai sveiki VŠĮ Vilniaus Centro poliklinikos pacientai vyrai. Tyrimas vyko 2012 m. ir 2013 m. Kiekvienų metų pradžioje buvo ieškoma asmenų, galinčių būtent tais einamaisiais metais dalyvauti tyrime. Tiriamųjų atranka bei informavimas vyko keliais etapais:

1. Iš turimo 20–39 m. amžiaus vyrų – VŠĮ Vilniaus Centro poliklinikos pacientų, prisirašiusių prie pirminės grandies gydytojų – sąrašo specialiai sukurta kompiuterine programa, taikant paprastosios gražintinės imties metodą, atsitiktinai atrenkama 100 asmenų.

2. Analizuojami VŠĮ Vilniaus Centro poliklinikos informacinės sistemos (*Med.I.S.*) ir ambulatorinių kortelių duomenys apie atrinktųjų asmenų sveikatos būklę.
3. Jeigu, remiantis turima medicinine dokumentacija, nusprendžiama, jog asmuo gali dalyvauti biomedicininiam tyrime, jis kviečiamas el. paštu ir (arba) telefonu, trumpai informuojant apie planuojamą tyrimą.
4. Susidomėjusiems suteikiama daugiau informacijos apie biomedicininį tyrimą, nurodytu el. paštu siunčiama (susipažinti iš anksto) *Asmens informavimo bei Informuoto asmens sutikimo forma*; esant poreikiui, atsakoma į klausimus.
5. Asmeniui galutinai apsisprendus dalyvauti, jis informuojamas apie planuojamas artimiausias tyrimo dienas bei galimybę rezervuoti atvykimo laiką internetu.
6. Šie veiksmai kartojami, kol surandama bent 70 potencialių tyrimo dalyvių einamiesiems metams.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- 1) amžius (įtraukimo dieną) 20–39 m.;
- 2) savanoriškas sutikimas dalyvauti tyrime.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

- 1) nesutikimas atlikti kurios nors tyrimo procedūros ar pasirašyti *Informuoto asmens sutikimo formos*;
- 2) ūmios (pavyzdžiui, infekcinės) ligos;
- 3) širdies ir kraujagyslių sistemos ligos;
- 4) endokrininės ar medžiagų apykaitos ligos (pavyzdžiui, cukrinis diabetas, dislipidemija), III laipsnio (morbidinis) nutukimas;
- 5) kvėpavimo sistemos ligos;
- 6) kraujo ir kraujodaros organų ligos;
- 7) sisteminės jungiamojo audinio ligos;

- 8) bet kurios lokalizacijos piktybiniai navikai;
- 9) psichikos ligos;
- 10) nuolatinis vaistų arba maisto papildų vartojimas;
- 11) persirgta miokardo infarktas, galvos smegenų insultas, trombozė;
- 12) atlikta chirurginė procedūra mažiau nei prieš 3 mėnesius;
- 13) asmuo neturi galimybių atvykti į ištyrimo vietą du kartus per metus.

Vilniaus regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas 2011 spalio 4 d. išdavė leidimą atlikti biomedicininį tyrimą, leidimo Nr. 158200-10-403-107 (1 priedas). Visi tiriamieji pasirašydavo *Asmens informavimo bei Informuoto asmens sutikimo formą*, atvykę pirmajam ištyrimui. Buvo gautas ir VšĮ Vilniaus Centro poliklinikos direktoriaus leidimas susipažinti su įrašais tiriamųjų asmenų medicininėje dokumentacijoje. Šis mokslinis tyrimas atitinka Helsinkio deklaracijos principus (žr. www.wma.net/en/30publications/10policies/20archives/index.html).

20–39 m. amžiaus ribos buvo pasirinktos dėl kelių priežasčių. Pirmą, maždaug 19–20 gyvenimo metais baigiasi jaunuolystės etapas, t. y. fizinė asmens branda [174]. Antra, iki 40 m. amžiaus vyrams yra palyginti nedidelė ŠK ligų rizika, jiems endotelio funkcija dažniausiai nėra ilgalaikiai sutrikusi, jų kraujagyslėse santykinai nedaug senatvinių struktūrinių pakitimų [107]. Taigi, esant funkciškai gana labilioms kraujagyslėms, gana tikėtina 20–39 m. amžiaus vyrams aptikti endotelio funkcijos kitimus (taip pat ir sezoninius skirtumus), kuriuos rodytų kintančios tirpiųjų adhezijos molekulių koncentracijos kraujyje. Reikia pažymėti, kad, apžvelgus daugelį publikacijų, darytina išvada: 20–39 m. iš esmės sveikiems asmenims – tiek vyrams, tiek moterims – santykinai nedaug atlikta mokslinių tyrimų. Įprasta manyti, kad tokie žmonės retai turi rimtų sveikatos sutrikimų. Be to, šios grupės asmenys palyginti retai lankosi asmens sveikatos priežiūros įstaigose, iš dalies todėl juos sudėtingiau įtraukti į mokslinius tyrimus.

Jeigu dalyvauti sutikęs asmuo prieš tyrimą susirgdavo ūmia, pavyzdžiui, kvėpavimo takų, liga arba patirdavo rimtesnę traumą, ištyrimas būdavo

atidedamas; toks asmuo būdavo tiriamas ne anksčiau kaip po 1 savaitės nuo visiško klinikinio pasveikimo.

3.2. Tyrimo struktūra ir metodai

Šio tyrimo tipas – serijinis: tie patys asmenys buvo tiriami du kartus per metus pagal tą patį protokolą. Pirmasis ištyrimas vyko vasario arba kovo mėnesį („šaltasis“ sezonas), antrasis – rugpjūčio arba rugsėjo mėnesį („šiltasis“ sezonas). Tiriamieji buvo apklausiami, apžiūrimi, o jų kraujo ėminiai imami VŠĮ Vilniaus Centro poliklinikos Vytenio filiale (dabar – Vytenio pirminės asmens sveikatos priežiūros centras). Laboratoriniai kraujo tyrimai buvo atliekami VUL Santariškių klinikų Laboratorinės medicinos centre (iki 2012 m. vasario 13 d. – Laboratorinės diagnostikos centras). Duomenų analizėje naudoti Žemės magnetinio aktyvumo rodikliai – *Ap* indeksai, gauti iš viešai prieinamų Potsdame įsikūrusio Vokietijos Geomokslų tyrimo centro (vok. *Potsdam Deutsches GeoForschungsZentrum*) duomenų bazių [175]. *Ap* indeksai yra vieni dažniausiai naudojamų rodiklių kosmobiologijos srities moksliniuose tyrimuose [144].

Anketinė apklausa

Tiriamųjų apklausa buvo vykdoma tiesiogiai, tyrėjui apklausos rezultatus fiksuojant anketoje (2 priedas). Joje buvo registruojami demografiniai ir gyvenamosios duomenys, taip pat antropometriniai ir laboratorinių tyrimų rodikliai.

Gerai žinoma, kad rūkymas yra ED ir ŠK ligų rizikos veiksnys. Nesubalansuota mityba, kai racione pernelyg daug sočiųjų riebalų turinčio maisto, o mažai daržovių ir vaisių, bei mažas fizinis aktyvumas taip pat gali skatinti kai kurių AM raišką [45, 125, 176]. Pažymėtina, kad paminėti gyvenamosios rodikliai kaip tradiciniai ŠK ligų rizikos veiksniai yra įvertinami, tiriant asmenis pagal šiuo metu Lietuvoje vykdomą Širdies kraujagyslių ligų prevencijos programą (2005 m. lapkričio 25 d. Sveikatos apsaugos ministro įsakymas Nr. V-913). Todėl nusprendėme į minėtus gyvenamosios rodiklius, kaip

kofaktorius, atsižvelgti ir mūsų tyrime. Jei pacientas nurodydavo, jog rūko dabar (tyrimo laikotarpiu), buvo teiraujamas apie rūkymo stažą ir vidutiniškai per parą surūkomų cigarečių skaičių; jeigu rūkęs anksčiau – prieš kiek metų metė rūkyti; jeigu asmuo metė rūkyti mažiau nei prieš 1 metus, jis buvo laikomas rūkančiu. Apie mitybą buvo teiraujamas, ar asmuo mėgsta papildomai pasūdyti jau paruoštą maistą, ar maitinasi subalansuotai (t. y. bent 3 porcijos daržovių ir vaisių per dieną). Fizinio aktyvumo lygis buvo įvertinamas teiraujantis, kiek įprastai kartų per savaitę tiriamasis užsiima aktyvia fizine veikla, trunkančia bent 30 min., t. y. dirba fizinį darbą (pagal pareigas), bėgioja, važinėja dviračiu, aktyviai mankština, dirba sode ar darže, žaidžia judriuosius žaidimus, plaukioja ir pan. Remiantis PSO rekomendacijomis, jeigu tiriamasis fiziškai aktyvus būna mažiau negu 7 kartus per savaitę (arba atitinkamai $7 \times 30 = 210$ min., jeigu fizinė veikla dažna, bet trunka mažiau nei 30 min.), toks asmuo buvo vertinamas kaip nepakankamai fiziškai aktyvus [177].

Antropometriniai matavimai

Baigus anketinę apklausą, šiltoje patalpoje buvo atliekami antropometriniai matavimai. Visiems buvo matuojamas ūgis, svoris, juosmens (JA) ir klubų apimtis (KA), tiriamiesiems dėvint lengvus viršutinius drabužius ir nusiavus batus. Apskaičiuotas KMI, kūno masę (kg) dalijant iš ūgio (m), pakelto kvadratu. Remiantis PSO rekomendacijomis, asmenys buvo laikomi normalios kūno masės, jeigu jų KMI yra tarp 18,5 ir 24,9; turinčiais antsvorio, jeigu KMI yra nuo 25 iki 29,9; nutukusiais, jeigu jų KMI yra 30 ir daugiau. Liemens apimtis matuota vidurinėje linijoje tarp apatinės šonkaulių lanko ribos ir klubakaulio sparno, tiriamajam normaliai iškvėpus. Klubų apimtis matuota per plačiausią klubų vietą. Apskaičiuoti išvestiniai rodikliai: juosmens apimties (cm) ir klubų apimties (cm) santykis (JKS); juosmens apimties (cm) ir ūgio (cm) santykis (JUS); kūno nutukimo indeksas (KNI, angl. *body adiposity index*) pagal formulę $KNI = \text{liemens apimtis (cm)} / \text{ūgis (m)}^{1,5} - 18$. Į tokius rodiklius kaip KMI reikia atsižvelgti visuose panašaus pobūdžio moksliniuose tyrimuose, nes žinoma, jog riebalinis audinys, ypač esant jo pertekliui, gamina daug citokinų,

skatinančių uždegimą bei oksidacinį stresą. Pastarieji, savo ruožtu, gali tiesiogiai arba netiesiogiai, pavyzdžiui, stimuliuodami CRB sintezę kepenyse, paskatinti ED vystymąsi [178, 179]. Be to, norėjome išanalizuoti, ar mūsų tirtiems vyrams yra reikšmingų atvirkštinio pobūdžio sąsajų tarp KMI bei 25OH-D, kokios rastos kitose šalyse atliktuose tyrimuose [180].

Abiejų rankų sistolinis ir diastolinis arterinis kraujo spaudimas matuotas sėdint, naudojant standartinį žasto manometrą. Kiekvienos rankos kraujospūdis matuotas 2 kartus ir apskaičiuoti jų sistolinio ir diastolinio kraujospūdžių aritmetiniai vidurkiai. Abiejų rankų sistolinio ir diastolinio arterinio kraujospūdžio verčių aritmetiniai vidurkiai atitinkamai žymimi SKS ir DKS. Vidutinis arterinis kraujo spaudimas (VAKS) apskaičiuotas pagal formulę $VAKS = 1/3 \times SKS + 2/3 \times DKS$.

Laboratorinių tyrimų medžiaga ir metodai

Bent 12 valandų iki kraujo ėminių paėmimo pacientas turėjo būti nevalgęs, negėręs ir nerūkęs. Ėminiai buvo imami, tiriamajam gulint, iš alkūninės venos su uždarnos sistemos vakuuminė kraujo paėmimo sistema ir sterilia vienkartinė adata su adapteriu tiesiai į vakuuminius mėgintuvėlius (*BD*, *JAV*): bendrajam kraujo tyrimui – į mėgintuvėlį su EDTA; biocheminiam kraujo tyrimui – į du mėgintuvėlius su atskiriamuoju geliu ir krešėjimo aktyvikliu (*SST* – angl. *Serum Separation Tubes*); gliukozės koncentracijai nustatyti – į mėgintuvėlį su natrio fluoridu ir kalio oksalatu. Mėgintuvėliai su natrio fluoridu ir kalio oksalatu buvo centrifuguojami per 15 min. nuo kraujo mėginių paėmimo. Kraujo mėginiai *SST* mėgintuvėliuose buvo paliekami 30–60 min. stovėti kambario temperatūroje, iki visiškai sukrešės, ir tik po to centrifuguojami. Centrifugavimas buvo atliekamas fiksuoto kampo centrifuga 1300 RCF 10 min. Visi mėginiai po pirminio apruošimo buvo laikomi 0–4 °C temperatūroje ir per 4 val. specialiame transportavimo šaldytuve pristatomi į VUL Santariškių klinikų Laboratorinės medicinos centrą.

Bendrasis kraujo tyrimas buvo atliekamas *Sysmex E-5000* (*Sysmex corporation*, Japonija) hematologiniu analizatoriumi. Dauguma biocheminių

kraujo tyrimų atlikti, naudojant automatinį *Architect ci8200* analizatorių (*Abbott Laboratories, JAV*) [181]:

- 25OH-D koncentracija serume – chemiliuminescencinės imunologinės analizės metodu;
- CRB koncentracija – didelio jautrumo imunoturbidimetriniu metodu (apatinė jautrumo riba – 0,2 mg/l);
- bendrojo cholesterolio koncentracija (BCh) – fermentiniu (cholesterolio esterazės / oksidazės) metodu;
- trigliceridų koncentracija (TAG) – glicerolio fosfato oksidazės metodu;
- MTL cholesterolio koncentracija (MTL-Ch) – tiesioginiu kiekybiniu selektyvaus detergento fermentiniu metodu;
- DTL cholesterolio koncentracija (DTL-Ch) – tiesioginiu kiekybiniu akceleratoriaus / selektyvaus detergento metodu;
- gliukozės koncentracija – heksokinazės / gliukozės 6-fosfato dehidrogenazės metodu.

Visi laboratoriniai tyrimai, išskyrus 25OH-D ir tirpiųjų adhezijos molekulių, buvo atliekami kraujo mėginių pristatymo į laboratoriją dieną. Dalis kiekvieno tiriamojo serumo 25OH-D bei tirpiųjų adhezijos molekulių koncentracijos nustatymui iki šių tyrimų atlikimo buvo laikomi užšaldyti – 20 °C temperatūroje.

Vit. D atsargos abiejų sezonų metu buvo vertinamos pagal galiojančias rekomendacijas [3]. 25OH-D koncentracijai esant mažesnei nei 50 nmol/l, konstatuojamas Vit. D trūkumas; esant bent 50 nmol/l, bet mažesnei negu 75 nmol/l – Vit. D nepakankamumas. Jeigu 25OH-D koncentracija buvo bent 75 nmol/l, laikyta, kad Vit. D atsargos yra normalios (pakankamos).

Lipidograma ir gliukozės koncentracija kraujyje – įprastoje klinikinėje praktikoje naudojami rodikliai, padedantys įvertinti ŠK ligų riziką bei taikomo gydymo efektyvumą. Žinoma, jog padidėjęs lipidų (ypač MTL-Ch) ar gliukozės kiekis kraujyje ir (arba) sumažėjęs DTL-Ch kiekis trikdo endotelio funkciją, paskatina AM raišką ir yra aterosklerozės rizikos veiksnys [182, 183]. Be to,

buvo apskaičiuoti išvestiniai rodikliai: BCh/DTL-Ch santykis, MTL-Ch/DTL-Ch santykis bei TAG/DTL-Ch santykis. Pastarieji rodikliai, nors Lietuvos medicinos praktikoje įvertinami rečiau nei „tradiciniai“ lipidų rodikliai, padeda patikslinti ŠK ligų riziką [184-186]. CRB yra sisteminio uždegimo rodiklis bei vienas geriausių ŠK ligų komplikacijų ir mirtingumo prediktorių [187], o uždegimas, kaip minėta, yra svarbus ED ir endotelio aktyvinimą skatinantis mechanizmas. CRB koncentracijos reikšmės, mažesnės už 0,2 mg/l, buvo registruojamos kaip 0,1 mg/l.

Tirpiųjų ląstelių adhezijos molekulių koncentracijos kraujo serume nustatymas

Visų 4 tirpiųjų adhezijos molekulių koncentracija kraujo serume buvo tiriami „sumuštinio“ tipo imunofermentinės analizės metodu (*ELISA*), naudojant kiekvienai tirpiajai adhezijos molekulei atskirą *Quantikine* reagentų rinkinį (*R&D Systems*, JAV). Šviesos signalo intensyvumas vertintas mikroplokštelių spektrofotometru *Epoch™* (*Biotek*, JAV).

Tirpiųjų adhezijos molekulių koncentracijos tyrimo metodo principas detalai aprašytas reagentų naudojimo instrukcijose [188]. Į mikroplokštelės duobutes, padengtas specifiniais konkrečiai tiriamajai adhezijos molekulei monokloniniais antikūnais, įlašinamas paciento kraujo serumas ir žinomų koncentracijų tirpalai (kalibravimo medžiagos), kurie yra gamintojo reagentų rinkiniuose. Pirmosios inkubacijos metu serume esantis antigenas (tirpioji AM) susijungia su antikūnais, esančiais duobutėse, t. y. susidaro imuninis kompleksas. Šis kompleksas išryškinamas, įdėjus konjugato, žymėto krienų peroksidaze. Nuplovus neprisijungusių antikūnų perteklių, įdedama substrato (tetrametilbenzidino). Antrosios inkubacijos metu, fermentui skaidant substratą, išryškėja spalva, kurios intensyvumas proporcingas tirpiosios AM koncentracijai kraujo serume. Fermento-substrato sąveika sustabdoma, pridėdant sieros rūgšties tirpalo. Įvykusi reakcija vertinama, matuojant spalvos intensyvumą (absorbaciją) 450 nm ir 550 nm banga (nustatant tirpiojo P-SEL

koncentraciją, naudojama 450 nm ir 630 nm banga). Optiniai tankiai perskaičiuojami, pateikiant tirpiosios AM koncentraciją ng/ml.

Reagentų tiekėjo nurodomos tikėtinos vertės kraujo serume ir variacijų koeficientai tyrimo viduje (angl. *Intra-assay*) bei tarp tyrimų (angl. *Inter-assay*) pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Reagentų gamintojo pateikiamos tirpiųjų adhezijos molekulių koncentracijos kraujo serume tikėtinos vertės bei variacijų koeficientai tyrimo viduje ir tarp tyrimų

Rodiklis	Verčių ribos, ng/ml	Vidurkis \pm SN, ng/ml	Variacijos koeficientai tyrimo viduje	Variacijos koeficientai tarp tyrimų
sVCAM-1	349,0–991,0	557,0 \pm 139,6	2,3–3,6	5,5–7,8
sICAM-1	98,8–320,8	208,0 \pm 40,7	3,6–5,2	4,4–6,8
sE-SEL	17,9–79,2	37,0 \pm 14,9	5,2–6,6	7,3–8,7
sP-SEL	N. d.	82,0 \pm 31,0	4,9–5,6	7,9–9,9

SN – standartinis nuokrypis; sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas; N. d. – gamintojas nenurodė.

3.3. Statistinė duomenų analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta, naudojant *SPSS 22.0 for Windows* programų paketą. Aprašomoji statistika kiekybiniais duomenims pateikiama vidurkių ir standartinių nuokrypių (SN) pavidalu, kokybiniais – dažnių ir santykinų dažnių (procentais) pavidalu. Kiekybinių duomenų pasiskirstymo pagal normalųjį dėsnį prielaida tikrinta, naudojant Šapiro ir Vilko (*Shapiro-Wilk*) testą. Tiesiniams ryšiams tarp kiekybinių kintamųjų nustatyti skaičiuoti Spirmeno (*Spearman*) koreliacijos koeficientai (r). Koreliacija vertinta kaip labai silpna, jei r mažesnis už 0,2; silpna – jei r reikšmės pateko į intervalą 0,2–0,39; vidutinė – jei r kito tarp 0,4 ir 0,69; stipri – jei r priklausė intervalui 0,7–0,79 ir labai stipri – jei r buvo didesnis už 0,8. Kategorinių duomenų nepriklausomumui įvertinti buvo taikomas χ^2 (Ksi-kvadratu) kriterijus. Kategorinių duomenų pokyčių tarp sezonų reikšmingumo įvertinimui naudotas Maknemaro (*McNemar*) kriterijus.

Dviejų grupių intervalinių kintamųjų vidurkių skirtumai buvo palyginti, naudojant Stjudento (*Student*) t kriterijų; jei netenkinta kintamųjų normališkumo prielaida – Mano ir Vitnio U (*Mann-Whitney*) kriterijų. Trijų grupių vidurkiai ir jų dispersijos lygintos, naudojant vienfaktorinę dispersinę analizę (ANOVA); esant reikšmingiems skirtumams tarp grupių, buvo atliekami poriniai *post hoc* palyginimai, naudojant Bonferonio (*Bonferroni*) kriterijų. Jei netenkinta kintamųjų normališkumo prielaida – neparimetrinis Kruskalio ir Voliso (*Kruskal-Wallis*) testas. Siekiant įvertinti nepriklausomų kintamųjų poveikį priklausomiems kintamiesiems, sudarinėti įvairūs daugialypės tiesinės regresijos modeliai, taikant „Pirmyn“ (angl. *Forward*) metodą. Be kiekybinių, kaip nepriklausomi kintamieji į modelius buvo įtraukiami ir kategoriniai rodikliai: rūkymas (koduojama 1, jeigu rūko dabar, 0 – jeigu nerūko), mitybos ypatumai (nesubalansuota mityba – 1, subalansuota – 0; pasūdo maistą – 1, nepasūdo – 0), fizinis aktyvumas (pakankamas – 0, nepakankamas – 1). Prieš sudarant nepriklausomų kintamųjų sąrašą, buvo atsižvelgiama į apskaičiuotąsias pastarųjų tarpusavio koreliacijas, siekiant išvengti tarpusavio priklausomybės įtakos. Taikant žingsninę regresiją, kintamasis trauktas į modelio kintamųjų sąrašą, jei atitinkama p reikšmė buvo mažesnė už 0,05, ir šalintas iš modelio kintamųjų sąrašo, jei p reikšmė buvo didesnė už 0,1. Skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, jeigu palyginimui naudoto kriterijaus p reikšmė buvo mažesnė už 0,05 ($p < 0,05$). Visur pateikiamos dvipusės p reikšmės.

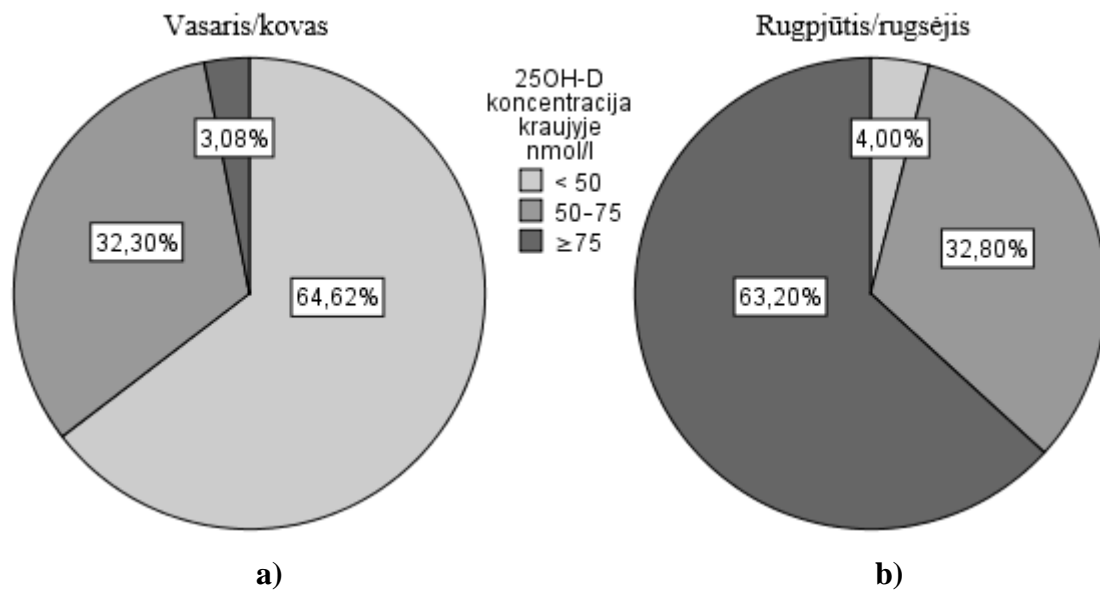
4. REZULTATAI

2012 m. vasario–kovo mėn. į tyrimą įtraukti 64 vyrai, iš jų 62 pakartotinai ištirti 2012 m. rugpjūčio–rugsėjo mėn. 2013 m. įtraukti 66 nauji vyrai, iš jų pakartotinai ištirti 64. Taigi iš viso tyrime dalyvavo 130 vyrų, iš kurių 125 atvyko antrajam ištyrimui. Vidutinis tiriamųjų amžius įtraukimo (pirmojo ištyrimo) dieną – $30,0 \pm 4,6$ m. Dauguma tirtų vyrų buvo nerūkantys: niekada nerūkę – 58 (44,61 proc.), rūkę anksčiau – 41 (31,54 proc.), rūkantys – 31 (23,85 proc.). 6 vyrai (4,6 proc.) nurodė visiškai nevartojantys alkoholio, 124 (95,4 proc.) – vartojantys saikingai. Dauguma – 106 (81,5 proc.) – teigė, kad jų artimiausi giminaičiai serga ar sirgo ŠK ligomis. Taip pat dauguma – 107 (82,3 proc.) – tyrimo dalyvių nurodė turintys aukštąjį išsilavinimą. Beveik visi tiriamieji (125, arba 96,2 proc.) buvo dirbantys protinį darbą (vadybininkai, informacinių technologijų specialistai, vadovai, dėstytojai, teisininkai ir kt.).

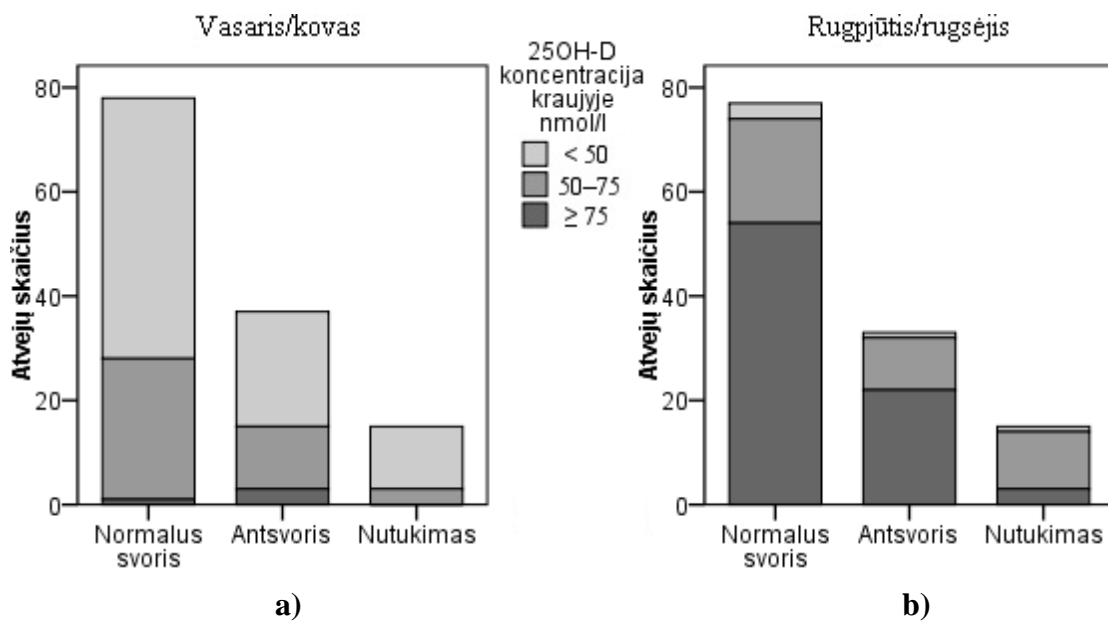
4.1. Vitamino D stygiaus paplitimas

Aptikome, kad šaltuoju sezonu Vit. D nepakako arba trūko daugumai tirtų vyrų (1 pav., a), tačiau kritiškai mažos atsargos (25OH-D mažiau nei 25 nmol/l) nustatytos tik dviem vyrams. Šiltuoju sezonu daugumai vyrų Vit. D atsargos tapo normalios, tačiau daugiau nei trečdaliui visų tiriamųjų Vit. D nepakako arba trūko (1 pav., b).

Sugrupavus visus tiriamuosius pagal kūno masės indekso kategoriją, pastebėta, kad abiem sezonais Vit. D nepakankamumo bei Vit. D trūkumo atvejų buvo visose grupėse (2 pav.).



1 pav. 20–39 metų vyrų pasiskirstymas pagal 25OH-D koncentraciją kraujyje: a – šaltuoju sezonu (n=130); b – šiltuoju sezonu (n=125)



2 pav. 20–39 metų vyrų pasiskirstymas pagal 25OH-D koncentraciją kraujyje ir KMI kategoriją: a – šaltuoju sezonu (n=130); b – šiltuoju sezonu (n=125)

4.2. Rodiklių palyginimas tarp tyrimo sezonų bei metų

Siekdami nustatyti sezoninius skirtumus, palyginome visų du kartus tirtų vyrų (n=125) atskirų sezonų – šiltojo ir šaltojo – gyvenamos, antropometrinius ir laboratorinius rodiklius. Gauti rezultatai pateikiami 2 ir 3 lentelėse.

2 lentelė. 20–39 m. amžiaus sąlyginai sveikų pakartotinai tirtų vyrų gyvenamos ir antropometrinių rodiklių dviem priešingais sezonais palyginimas (bendroji imtis, n=125)

Tirti rodikliai, jų matavimo vienetai	Vasaris/kovas	Rugpjūtis/rugsėjis	p
Pasūdo maistą	47 (37,6 %)	48 (38,4 %)	1,000
Nesubalansuotai maitinasi	71 (56,8 %)	57 (45,6 %)	0,011*
Nepakankamai fiziškai aktyvūs	55 (44,0 %)	40 (32,0 %)	0,040*
KMI, kg/m ²	24,64±3,99	24,59±3,94	0,636
Liemens apimtis, cm	87,30±9,54	85,55±9,87	<0,00001*
Klubų apimtis, cm	100,67±7,02	99,52±7,00	<0,0001*
LKS	0,87±0,05	0,86±0,06	0,020*
JUS	0,48±0,05	0,47±0,06	<0,0001*
KNI	17,50±4,20	16,79±4,29	<0,0001*
SKS, mmHg	117,28±10,67	114,50±11,04	0,005*
DKS, mmHg	77,10±7,12	76,36±6,56	0,373
VAKS, mmHg	90,45±7,62	89,07±7,50	0,020*

Kokybiniais kintamiesiems pateikiami dažniai (santykiniai dažniai), kiekybiniais – vidurkis ± standartinis nuokrypis; * – reikšmingas skirtumas

LKS – liemens ir klubų apimčių santykis, JUS – juosmens apimties ir ūgio santykis, KMI – kūno masės indeksas, KNI – kūno nutukimo indeksas, SKS – sistolinis kraujo spaudimas, DKS – diastolinis kraujo spaudimas, VAKS – vidutinis arterinis kraujo spaudimas

3 lentelė. 20–39 m. amžiaus sąlyginai sveikų pakartotinai tirtų vyrų laboratorinių rodiklių dviem priešingais sezonais palyginimas (bendroji imtis, n=125)

Tirti rodikliai, jų matavimo vienetai	Vasaris/kovas	Rugpjūtis/rugsėjis	p
LEU (x 10 ⁹ /l)	6,50±1,42	6,76±1,39	0,015*
NEU (x 10 ⁹ /l)	2,99±0,90	3,03±0,95	0,604
LIM (x 10 ⁹ /l)	2,55±0,68	2,69±0,75	0,011*
MON (x 10 ⁹ /l)	0,63± 0,22	0,73±0,19	<0,00001*
EOZ (x 10 ⁹ /l)	0,23±0,21	0,26±0,18	<0,00001*
TRC (x 10 ⁹ /l)	226,96±52,56	212,04±51,33	<0,00001*
BCh, mmol/l	5,00±1,01	4,95±0,98	0,290
MTL-Ch, mmol/l	3,19±0,83	3,11±0,80	0,110
DTL-Ch, mmol/l	1,23±0,26	1,19±0,24	0,032*
TAG, mmol/l	1,29±0,83	1,44±1,02	0,035*
BCh ir DTL-Ch santykis	4,27±1,32	4,34±1,41	0,258
MTL-Ch ir DTL-Ch santykis	2,72±0,98	2,73±0,99	0,801
TAG ir DTL-Ch santykis	1,17±0,98	1,36±1,26	0,039*
CRB, mg/ml	0,90±0,99	1,27±2,14	0,038*
Gliukozė, mmol/l	5,23±0,39	5,23±0,44	0,881
25OH-D, nmol/l	46,90±15,31	82,46±22,09	<0,00001*
sVCAM-1, ng/ml	462,58±123,11	496,85±192,74	0,055
sICAM-1, ng/ml	230,93±90,69	246,43±60,68	0,092
sE-SEL, ng/ml	33,19±12,88	34,41±12,10	0,036*
sP-SEL, ng/ml	89,23±28,37	157,45±59,32	<0,0001*

Pateikiamas kintamojo vidurkis ± standartinis nuokrypis; * – reikšmingas skirtumas LEU – leukocitų skaičius, NEU – neutrofilų skaičius, LIM – limfocitų skaičius, MON – monocitų skaičius, EOZ – eozinofilų skaičius, TRC – trombocitų skaičius, BCh – bendrasis cholesterolis, MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TAG – trigliceridai, CRB – C reaktyvusis baltymas, 25OH-D – 25-hidroksi-vitaminas D, sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas

Iš 2-oje lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad šiltuoju sezonu statistiškai reikšmingai sumažėjo tirtų vyrų liemens ir klubų apimtys, liemens ir klubų apimčių santykis, juosmens apimties ir ūgio santykis, kūno nutukimo indeksas

bei sistolinis ir vidutinis arterinis kraujospūdis. Reikia pažymėti, kad daugumos minėtų rodiklių skirtumai absoliučia skaitine verte gana nežymūs.

Iš 3-oje lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad 25OH-D koncentracija šiltuoju sezonu buvo beveik du kartus didesnė. sP-SEL bei sE-SEL pagausėjimas šiltuoju laikotarpiu buvo statistiškai reikšmingas, o sVCAM-1 ir sICAM-1 padidėjo, bet statistiškai nereikšmingai. Šiltuoju sezonu buvo statistiškai reikšmingai didesnis bendrasis leukocitų ir kai kurių leukocitų frakcijų ląstelių skaičius kraujyje. Trombocitų skaičius šiltuoju laikotarpiu buvo mažesnis, o CRB bei trigliceridų – didesnis.

Be to, nustatėme kai kurių gyvensenos pokyčių bendrojoje imtyje (n=125). Antai 78 vyrų fizinio aktyvumo lygmuo nepakito, bet 31 – padidėjo (t. y. iš nepakankamo tapo pakankamu), 16 – sumažėjo (iš pakankamo tapo nepakankamu). 99 tiriamųjų mitybos pobūdis liko toks pat, 20 – pagerėjo (iš nesubalansuotos tapo subalansuota), tik 6 – pablogėjo (tapo nesubalansuota šiltuoju sezonu). Taigi, remiantis apklausos duomenimis, galima teigti, kad šiltuoju metų laiku tiriamieji būna judresni, o jų mityba pagerėjo (dažniau valgo daržovių ir vaisių), lyginant su šaltuoju sezonu.

Nors sVCAM-1 ir sICAM-1 koncentracija bendrojoje grupėje tarp sezonų reikšmingai nesiskyrė ($p>0,05$), pastebėta, kad šių molekulių koncentracijos kraujyje skyrėsi tarp atskirų metų analogiškų sezonų. Tikintis aptikti ir kitų klinikinių parametru skirtumų, kurie padėtų paaiškinti minėtus tAM dėsniumus, buvo nuspręsta atlikti išsamesnę rodiklių analizę tarp metų. Palygintos įvairios asmenų charakteristikos, gautos tiriant tuo pačiu sezonu, bet atskirais metais, t. y. palyginti 2012 m. vyrai su 2013 m. vyrais. Rezultatai pateikti 4 ir 5 lentelėse.

4 lentelė. Atskirais metais tirtų 20–39 m. amžiaus sąlyginai sveikų vyrų palyginimas: analogiškų sezonų gyvenenos ir antropometriniai rodikliai

Rodiklis	Šaltasis sezonas			Šiltasis sezonas		
	2012 m. (n=64)	2013 m. (n=66)	P	2012 m. (n=62)	2013 m. (n=63)	P
Pasūdo maistą	29 (45,3 %)	21 (31,8 %)	0,114	23 (37,1 %)	20 (31,7 %)	0,766
Nesubalansuotai maitinasi	31 (48,4 %)	44 (66,7 %)	0,050	27 (43,5 %)	30 (47,6 %)	0,721
Nepakankamai fiziškai aktyvūs	33 (51,6 %)	25 (37,9 %)	0,158	16 (25,8 %)	24 (38,1 %)	0,180
Rūkančiųjų skaičius	17 (26,6 %)	14 (21,2 %)	0,474	16 (25,8 %)	13 (20,6 %)	0,493
KMI, kg/m ²	25,24±4,47	24,13±3,45	0,379	25,03±4,38	24,16±3,44	0,379
Liemens apimtis, cm	88,73±10,11	85,87±8,98	0,091	86,29±10,16	84,82±9,59	0,337
Klubų apimtis, cm	101,88±7,13	99,67±6,89	0,075	99,22±7,28	99,83±6,76	0,629
LKS	0,87±0,05	0,86±0,05	0,344	0,87±0,06	0,85±0,06	0,022*
JUS	0,49±0,06	0,47±0,04	0,144	0,48±0,06	0,46±0,05	0,195
KNI	18,29±4,86	16,70±3,31	0,153	17,30±4,90	16,27±3,55	0,188
SKS, mmHg	117,85±10,34	116,63±10,86	0,609	111,98±11,83	116,98±9,65	0,013*
DKS, mmHg	77,15±6,65	77,20±7,54	0,893	74,92±6,07	77,78±6,75	0,031*
VAKS, mmHg	90,72±7,21	90,34±7,91	0,788	87,27±7,31	90,85±7,31	0,012*

Kokybiniams kintamiesiems pateikiami dažniai (santykiniai dažniai), kiekybiniams – vidurkis ± SN; * – reikšmingas skirtumas
LKS – liemens ir klubų apimčių santykis, JUS – juosmens apimties ir ūgio santykis, KMI – kūno masės indeksas, KNI – kūno nutukimo indeksas, SKS – sistolinis kraujo spaudimas, DKS – diastolinis kraujo spaudimas, VAKS – vidutinis arterinis kraujo spaudimas

5 lentelė. Atskirais metais tirtų 20–39 m. amžiaus sąlyginai sveikų vyrų palyginimas: analogiškų sezonų laboratoriniai rodikliai

Rodiklis	Šaltasis sezonas			Šiltasis sezonas		
	2012 m. (n=64)	2013 m. (n=66)	p	2012 m. (n=62)	2013 m. (n=63)	p
LEU (x 10 ⁹ /l)	6,17±1,12	6,79±1,59	0,022*	6,51±1,17	7,01±1,54	0,051
NEU (x 10 ⁹ /l)	2,85±0,73	3,09±1,00	0,121	2,96±0,81	3,10±1,07	0,610
LIM (x 10 ⁹ /l)	2,42±0,60	2,68±0,71	0,026*	2,59±0,70	2,79±0,79	0,121
MON (x 10 ⁹ /l)	0,57±0,24	0,71±0,19	<0,00001*	0,71±0,18	0,75±0,19	0,174
EOZ (x 10 ⁹ /l)	0,18±0,10	0,26±0,32	0,045*	0,21±0,11	0,31±0,22	0,019*
TRC (x 10 ⁹ /l)	233,44±55,34	219,82±48,18	0,212	205,75±51,49	218,24±50,81	0,068
BCh, mmol/l	5,08±1,03	4,94±0,97	0,715	4,98±1,01	4,92±0,96	0,950
MTL-Ch, mmol/l	3,28±0,82	3,11±0,82	0,353	3,19±0,81	3,03±0,78	0,286
DTL-Ch, mmol/l	1,21±0,25	1,24±0,26	0,545	1,14±0,23	1,24±0,24	0,046*
TAG, mmol/l	1,27±0,86	1,28±0,78	0,410	1,45±1,15	1,43±0,90	0,211
BCh ir DTL-Ch santykis	4,41±1,43	4,15±1,15	0,432	4,60±1,65	4,08±1,06	0,242
MTL-Ch ir DTL-Ch santykis	2,87±1,04	2,62±0,89	0,260	2,94±1,11	2,52±0,81	0,044*
TAG ir DTL-Ch santykis	1,18±1,05	1,14±0,86	0,615	1,48±1,55	1,24±0,89	0,584
CRB, mg/ml	0,85±0,75	0,96±1,17	0,790	1,02±1,29	1,52±2,71	0,489
Gliukozė, mmol/l	5,23±0,40	5,22±0,40	0,886	5,21±0,43	5,25±0,45	0,609
25OH-D, nmol/l	46,96±13,74	46,02±16,53	0,374	89,38±21,15	75,66±20,99	<0,001*

5 lentelė (tęsinys)

sVCAM-1, ng/ml	505,05±142,05	417,98±76,62	<0,0001*	413,30±138,68	579,07±203,77	<0,0001*
sICAM-1, ng/ml	162,40±29,40	302,30±78,09	<0,0001*	248,03±66,31	244,85±55,07	0,657
sE-SEL, ng/ml	34,51±13,78	32,58±11,98	0,429	33,20±12,82	35,61±11,32	0,267
sP-SEL, ng/ml	98,12±25,90	80,43±27,65	<0,001*	149,76±62,26	165,01±55,73	0,151

Pateikiamas kintamojo vidurkis ± SN; * – reikšmingas skirtumas

LEU – leukocitų skaičius, NEU – neutrofilų skaičius, LIM – limfocitų skaičius, MON – monocitų skaičius, EOZ – eozinofilų skaičius, TRC – trombocitų skaičius, BCh – bendrasis cholesterolis, MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TAG – trigliceridai, CRB – C reaktyvusis baltymas, 25OH-D – 25-hidroksi-vitamins D, sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekule-1, sICAM-1 – tirpioji tarp-ląstelinės adhezijos molekule-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas.

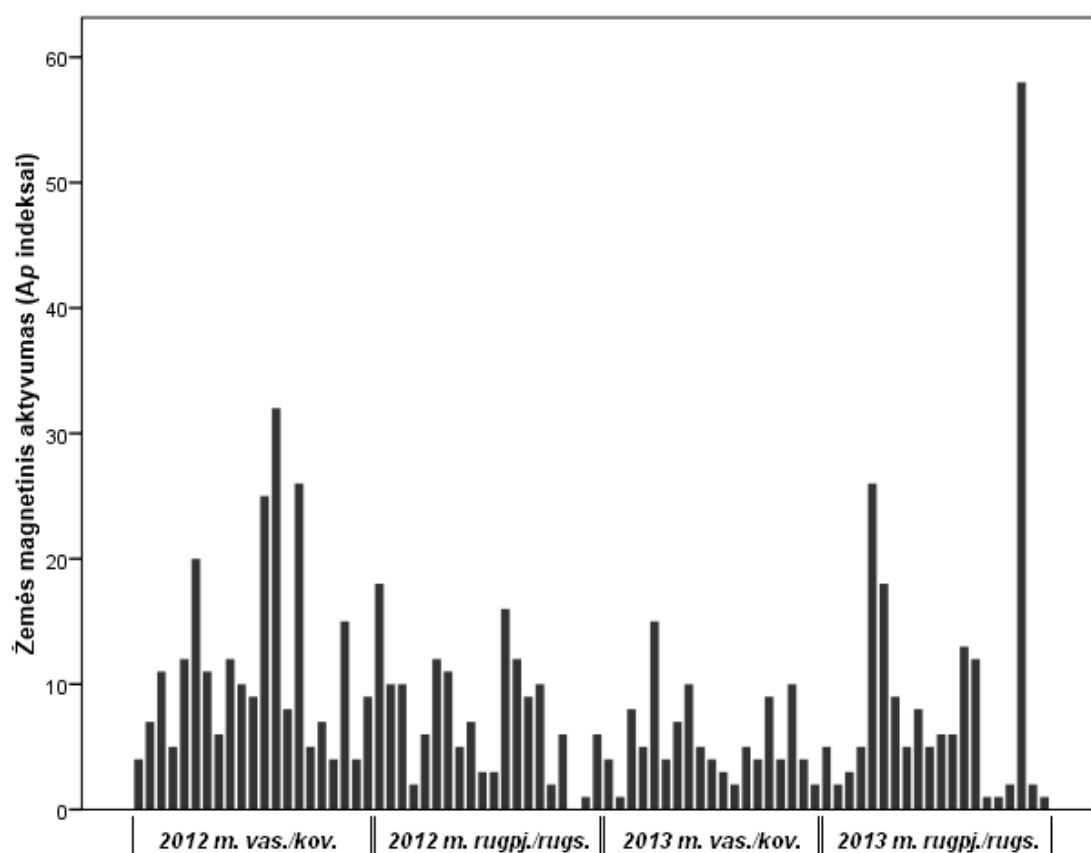
Iš 4-oje ir 5-oje lentelėse pateiktų duomenų matyti kai kurie statistiškai reikšmingi skirtumai. Pavyzdžiui, leukocitų skaičius kraujyje buvo didesnis 2013 m. šaltuoju laikotarpiu, palyginti su 2012 m. šaltuoju, o kraujospūdis 2013 m. šiltuoju sezonu buvo aukštesnis negu 2012 m. šiltuoju. 2012 m. tiriamųjų Vit. D atsargos šiltuoju laikotarpiu buvo didesnės negu 2013 m. tiriamųjų. Visgi, vertinant pagal daugumą kitų parametrų, tiriamųjų grupės 2012 m. ir 2013 m. laikytinos gana panašiomis.

Verta pabrėžti, kad kai kurių tAM koncentracijos tarp sezonų pakito nevienodomis kryptimis. Antai sVCAM-1 2012 m. akivaizdžiai sumažėjo, o 2013 m. padidėjo ($p < 0,00001$ abejais metais). Tuo tarpu sICAM-1 2012 m. padidėjo, o 2013 m. – sumažėjo ($p < 0,00001$ abejais metais). sE-SEL koncentracija 2012 m. sumažėjo nedaug ir nereikšmingai ($p = 0,475$), tačiau 2013 m. padidėjimas buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$). sP-SEL koncentracija padidėjo ir 2012 m., ir 2013 m. ($p < 0,00001$).

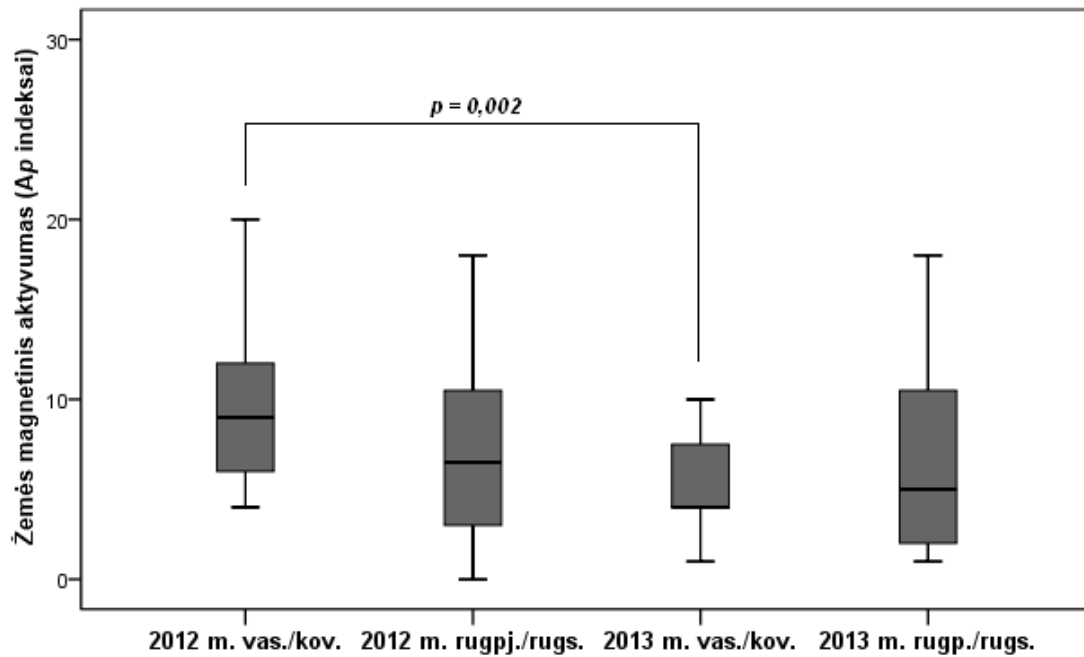
Visi kiti rodikliai, turint omenyje vidutines reikšmes, pakito tokia pačia kryptimi abejais metais, t. y. arba mažėjo, arba didėjo. Nevienodo pobūdžio kitimas buvo būdingas tik klubų apimčiai, KMI, SKS, DKS, VAKS ir DTL-Ch: 2012 m. tiriamiesiems šių rodiklių vidurkiai šiltuoju sezonu buvo šiek tiek mažesni negu šaltuoju, o 2013 m. tiriamiesiems – priešingai – šiltuoju didesni arba beveik nepakitę. Atvirkščia tendencija pasižymėjo neutrofilų skaičius – 2012 m. vyrams vidutiniškai šiek tiek padidėjo, o 2013 m. – sumažėjo tarp sezonų. Nors ir būdami priešingos krypties, statistiškai reikšmingai šie 2012 ir 2013 m. rodiklių pokyčiai tarpusavyje nesiskyrė.

Taigi tokius ne vienos, o kelių tAM netikėtus kitimus dinamikos požiūriu gana sudėtinga pagrįsti kitų rodiklių kitimu. Atmetę laboratorinės analizės klaidų tikimybę (daugiau apie tai – rezultatų aptarimo skyriuje), darėme prielaidą, kad tirpiųjų AM apykaitą galėjo veikti kiti laikui bėgant kintantys veiksniai, pavyzdžiui, gamtiniai, kurių nematavome. Duomenų bazėse [175] aptikome, kad 2012 m. ir 2013 m. registruoti gana aiškūs ŽMA (Ap indeksų) mūsų tyrimo laikotarpiais skirtumai. O kitų „kosminių“ veiksmių, pavyzdžiui, Saulės aktyvumo ar kosminių spindulių srautų, didesnių skirtumų mūsų

tirtaisiais laikotarpiais nebuvo. Pabandėme tAM koncentracijų kitimą sugretinti su Žemės magnetinio lauko svyravimu. 3 pav. pavaizduotas tyrimo dienomis (kai atvyko bent vienas tiriamasis) buvęs Žemės magnetinis aktyvumas, nusakomas A_p indeksu. Šioje diagramoje galima įžvelgti, kad ŽMA 2012 m. šaltuoju ir 2013 m. šiltuoju sezonu vidutiniškai buvo didesnis negu 2012 m. šiltuoju ar 2013 m. šaltuoju. Šios tendencijos išryškėja atlikus statistinę analizę (4 pav.).

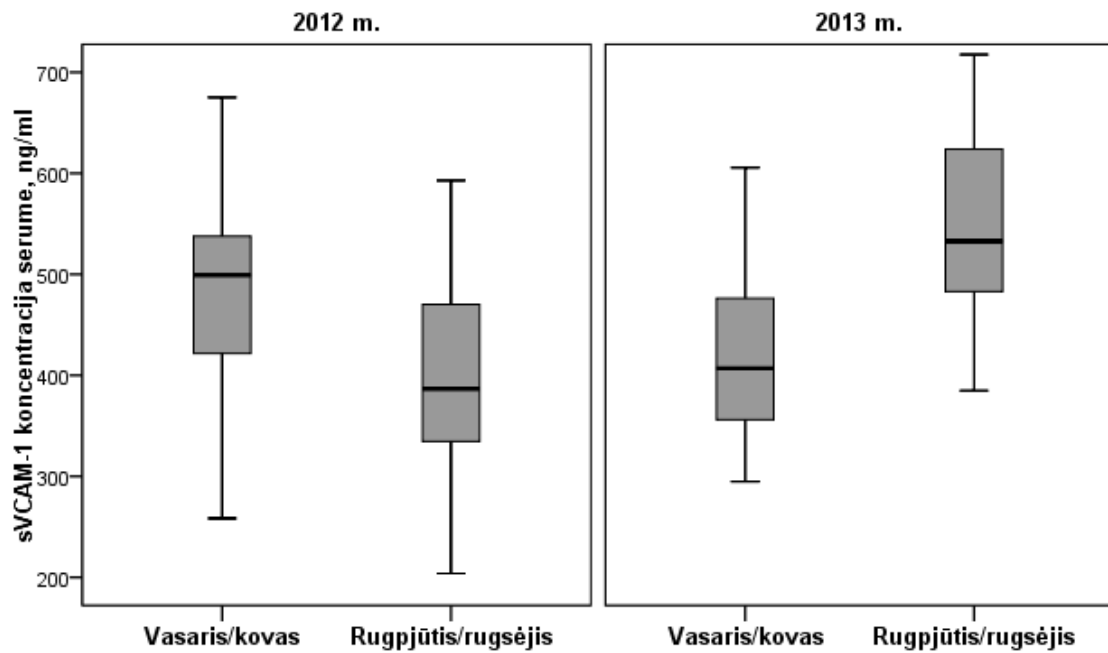


3 pav. Žemės magnetinis aktyvumas tyrimo (duomenų rinkimo) dienomis. Vas./kov. – atitinkamų metų vasario ir kovo mėn. dienos; rugpj./rugs. – rugpjūčio ir rugsėjo mėn. dienos.

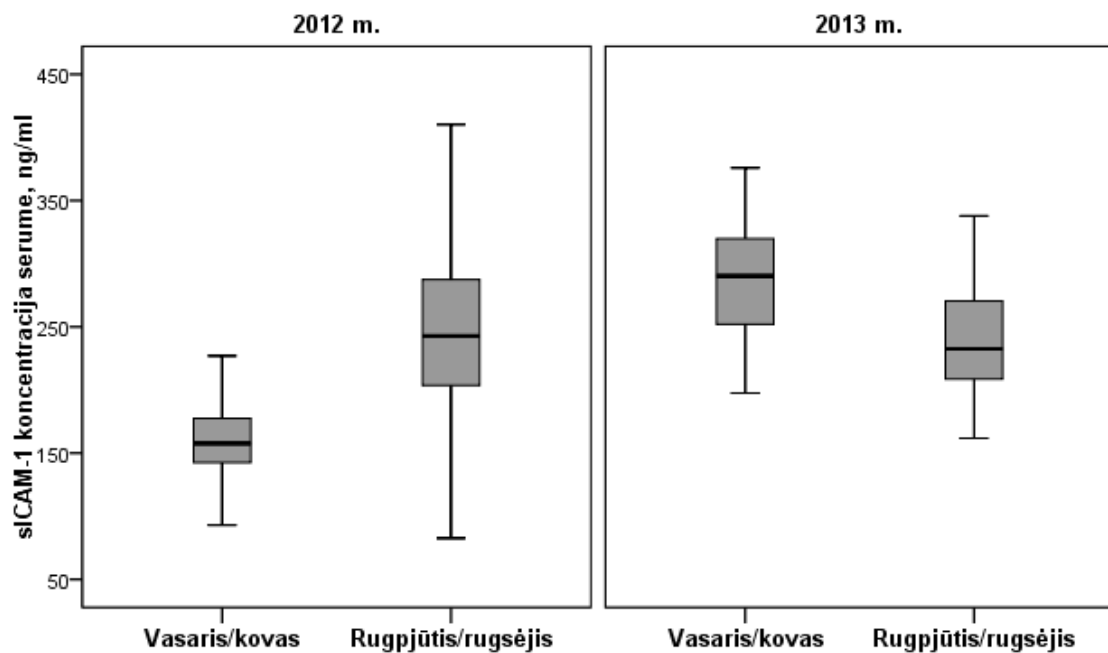


4 pav. Žemės magnetinio aktyvumo palyginimas tarp atskirų sezonų (tyrimo etapų). Vas./kov. – atitinkamų metų vasario ir kovo mėn. dienos; rugpj./rugs. – rugpjūčio ir rugsėjo mėn. dienos.

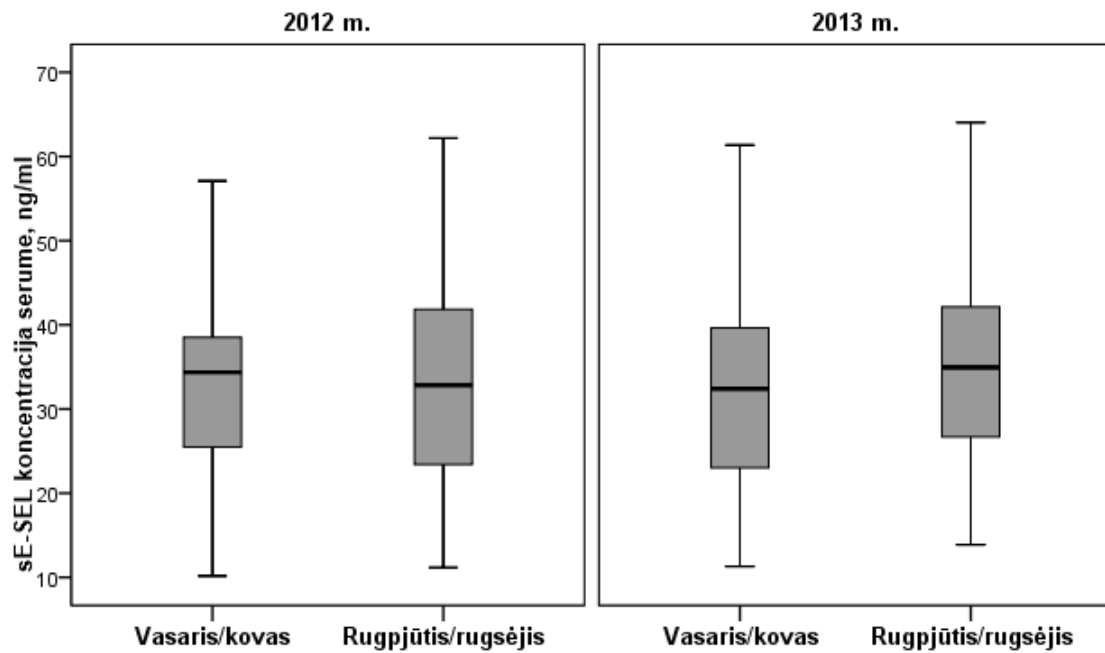
Atkreiptinas dėmesys, kad sVCAM-1 koncentracijos kitimai (5 pav.) šiek tiek primena ŽMA kitimą, o sICAM-1 koncentracijos – tarsi „atvirkštiniai“ pastarajam (6 pav.). Tirpiojo E-selektino pokyčiai iš dalies primena ŽMA pokyčius, o štai tirpiojo P-selektino kitimai tokiomis analogijomis nepasižymėjo (7 pav. ir 8 pav.).



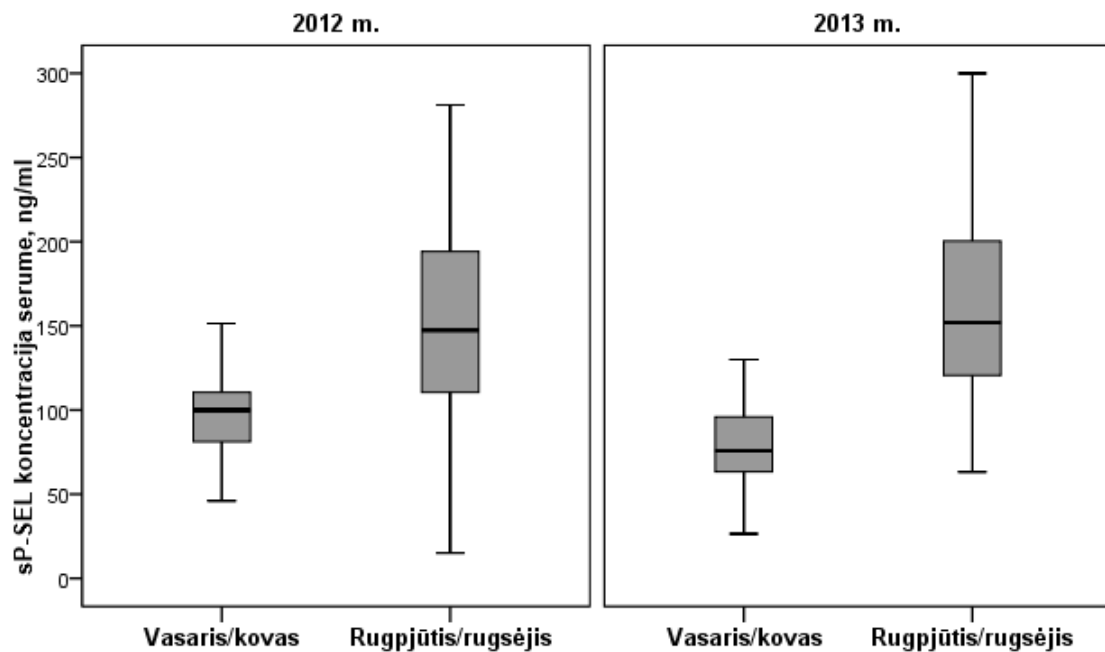
5 pav. 20–39 m. vyrų tirpiosios kraujagyslių adhezijos molekulės-1 (sVCAM-1) koncentracija kraujo serume atskirais metų sezonais



6 pav. 20–39 m. vyrų tirpiosios tarpląstelinės adhezijos molekulės-1 (sICAM-1) koncentracija kraujo serume atskirais metų sezonais



7 pav. 20–39 m. vyrų tirpiojo E-selektino (sE-SEL) koncentracija kraujo serume atskirais metų sezonais



8 pav. 20–39 m. vyrų tirpiojo P-selektino (sP-SEL) koncentracija kraujo serume atskirais metų sezonais

Atsižvelgiant į tokius atradimus, darytina prielaida, kad Žemės magnetinis aktyvumas, galima sakyti, susijęs bent su kai kurių tAM koncentracijų kitimais bei jų skirtumais tarp atskirų metų. Todėl nuspręsta *Ap* indeksą kaip svarbų rodiklį greta 25OH-D koncentracijos įtraukti į tolesnius analizės etapus.

4.3. Vitamino D ir tirpiųjų adhezijos molekulių sąsajos šaltuoju sezonu

Visoje grupėje (n=130) 25OH-D koncentracijos koreliacijos su tAM koncentracijomis buvo labai silpnos ir nereikšmingos. Tačiau aptikome nors ir silpnų, bet reikšmingų ŽMA ir tAM koreliacijų (6 lentelė). 25OH-D reikšmingai nekoreliavo nė su vienu iš kiekybinių rodiklių. Reikšmingų 25OH-D koreliacijų su ŽMA irgi nebuvo.

6 lentelė. 20–39 m. sąlyginai sveikų vyrų (n=130) koreliacijos tarp tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių ir 25-hidroksi-vitamino D bei Žemės magnetinio aktyvumo (*Ap* indekso) šaltuoju sezonu

Rodikliai	sVCAM-1		sICAM-1		sE-SEL		sP-SEL	
	r	p	r	p	r	p	r	p
25OH-D	0,040	0,654	-0,140	0,111	-0,042	0,638	0,017	0,843
ŽMA	0,176	0,045*	-0,378	<0,00001*	0,072	0,415	0,201	0,022*

* – statistiškai reikšminga koreliacija

r – Spirmeno koreliacijos koeficientas, p – šio koeficiento p reikšmė, 25OH-D – 25-hidroksi-vitaminas D, ŽMA – Žemės magnetinio aktyvumo *Ap* indeksas, sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas.

Sudarant daugialypės tiesinės regresijos modelius, priklausomu rodikliu buvo kiekvienos iš keturių tirtųjų tAM koncentracija. Į tris modelius visai imčiai (n=130) kaip reikšmingas kintamasis buvo įtrauktas ŽMA, bet ne 25OH-D (7 lentelė).

7 lentelė. 20–39 m. sąlyginai sveikų vyrų (n=130) tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių sąsajos su antropometriniais, gyvenamosios, laboratoriniais ir Žemės magnetinio aktyvumo rodikliais šaltuoju sezonu (tiesinė regresija)

Priklausomas kintamasis	koregR ² / p	Nepriklausomas kintamasis	B	β	p
sVCAM-1	0,133 / 0,0001	BCh	-40,78	-0,34	<0,0001
		Nepakankamas fizinis aktyvumas	48,47	0,200	0,017
		ŽMA	3,19	0,17	0,039
sICAM-1	0,202 / <0,00001	ŽMA	-4,25	-0,30	<0,001
		MON	109,12	0,27	0,001
		Amžius	-3,64	-0,18	0,022
sE-SEL	0,126 / <0,0001	KMI	0,97	0,30	<0,001
		NEU	2,46	0,17	0,047
sP-SEL	0,114 / <0,001	TRC	0,14	0,26	0,003
		ŽMA	0,99	0,23	0,006

koregR² – koreguotas determinacijos koeficientas, šalia pateikta modelio p reikšmė; B – regresijos koeficientas, β – standartizuotas regresijos koeficientas; sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas, BCh – bendrasis cholesterolis, ŽMA – Žemės magnetinio aktyvumo *Ap* indeksas, MON – monocitų skaičius (x 10⁹/l), KMI – kūno masės indeksas, NEU – neutrofilų skaičius (x 10⁹/l), TRC – trombocitų skaičius (x 10⁹/l).

Siekiant eliminuoti kurio nors vieno rodiklio ar rizikos veiksnio poveikį ir išryškinti galimai esančias silpnas sąsajas tarp kitų rodiklių ir tAM, buvo sudaromi analogiški tiesinės regresijos modeliai bendrosios imties atskiroms grupėms. Kai kuriuose modeliuose nenutukusiems (8 lentelė) ir normalios kūno masės vyrams (9 lentelė) ŽMA išliko kaip reikšmingas nepriklausomas kintamasis.

8 lentelė. 20–39 m. nenutukusių vyrų (KMI mažesnis nei 30, n=115) tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių sąsajos su antropometriniais, gyvensenos, laboratoriniais ir Žemės magnetinio aktyvumo rodikliais šaltuoju sezonu (tiesinė regresija)

Priklausomas kintamasis	koregR ² / p	Nepriklausomas kintamasis	B	β	p
sVCAM-1	0,154 / <0,0001	BCh	-44,66	-0,35	<0,001
		Nepakankamas fizinis aktyvumas	46,22	0,19	0,031
		ŽMA	3,59	0,18	0,035
sICAM-1	0,260 / <0,00001	ŽMA	-5,26	-0,36	<0,0001
		MON	108,76	0,26	0,002
		TAG ir DTL-Ch santykis	29,26	0,23	0,005
		Rūkymas	38,36	0,18	0,030
sE-SEL	0,057 / 0,006	Liemens apimtis	0,40	0,26	0,006
sP-SEL	0,069 / 0,003	TRC	0,15	0,28	0,003

koregR² – koreguotas determinacijos koeficientas, šalia pateikta modelio p reikšmė; B – regresijos koeficientas, β – standartizuotas regresijos koeficientas; sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas, BCh – bendrasis cholesterolis, ŽMA – Žemės magnetinio aktyvumo Ap indeksas, MON – monocitų skaičius (x 10⁹/l), TAG – trigliceridai, DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TRC – trombocitų skaičius (x 10⁹/l).

9 lentelė. 20–39 m. normalios kūno masės vyrų (KMI mažesnis nei 30, n=78) tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių sąsajos su antropometriniais, gyvensenos, laboratoriniais ir Žemės magnetinio aktyvumo rodikliais (tiesinė regresija) šaltuoju sezonu

Priklausomas kintamasis	koregR ² / p	Nepriklausomas kintamasis	B	β	p
sVCAM-1	0,129 / 0,002	BCh	-47,87	-0,31	0,005
		LIM	-43,22	-0,23	0,034
sICAM-1	0,365 / <0,00001	MON	172,56	0,40	<0,0001
		ŽMA	-5,22	-0,37	<0,001
		Rūkymas	50,03	0,25	0,010
		VAKS	-2,924	-0,21	0,029
sE-SEL	0,100 / 0,007	JUS	114,57	0,26	0,019
		Pasūdo maistą	5,18	0,22	0,048
sP-SEL	0,135 / 0,002	TRC	0,18	0,35	0,002
		MON	-33,24	-0,25	0,024

koregR² – koreguotas determinacijos koeficientas, šalia pateikta modelio p reikšmė; B – regresijos koeficientas, β – standartizuotas regresijos koeficientas; sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas, BCh – bendrasis cholesterolis, LIM – limfocitų skaičius (x 10⁹/l), MON – monocitų skaičius (x 10⁹/l), ŽMA – Žemės magnetinio aktyvumo Ap indeksas, VAKS – vidutinis arterinis kraujospūdis, JUS – juosmens apimties ir ūgio santykis, TRC – trombocitų skaičius (x 10⁹/l).

Be to, buvo sudaromi tiesinės regresijos modeliai tiriamųjų grupėms, suskirstytoms pagal gyvensenos veiksnius: nerūkantiems (n=99), pakankamai (n=72) ir nepakankamai (n=58) fiziškai aktyviems, subalansuotai (n=55) ir nesubalansuotai (n=75) besimaitinantiems, papildomai nesūdantiems (n=80) ir sūdantiems (n=50) maistą. Pastebėjome, kad į daugumą regresijos modelių, kai priklausomas kintamasis yra sICAM-1, buvo įtrauktas ŽMA, o į kai kuriuos – 25OH-D (10–16 lentelės).

10 lentelė. 20–39 m. nerūkančių vyrų (n=99) tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių sąsajos su antropometriniais, gyvenamos, laboratoriniais ir Žemės magnetinio aktyvumo rodikliais šaltuoju sezonu (tiesinė regresija)

Priklausomas kintamasis	koregR ² / p	Nepriklausomas kintamasis	B	β	p
sVCAM-1	0,206 / 0,0001	BCh	-46,08	-0,36	<0,001
		ŽMA	7,05	0,31	0,001
		Nepakankamas fizinis aktyvumas	62,56	0,24	0,009
sICAM-1	0,121 / 0,001	ŽMA	-4,75	-0,33	0,001
		CRB	18,96	0,22	0,023
sE-SEL	0,174 / <0,0001	KMI	0,98	0,31	0,002
		NEU	3,87	0,25	0,009
sP-SEL	0,193 / <0,0001	ŽMA	1,28	0,25	0,008
		TRC	0,15	0,27	0,005
		Nepakankamas fizinis aktyvumas	15,14	0,26	0,005

koregR² – koreguotas determinacijos koeficientas, šalia pateikta modelio p reikšmė; B – regresijos koeficientas, β – standartizuotas regresijos koeficientas; sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas, BCh – bendrasis cholesterolis, ŽMA – Žemės magnetinio aktyvumo Ap indeksas, CRB – C reaktyvusis baltymas, KMI – kūno masės indeksas, NEU – neutrofilų skaičius (x 10⁹/l), TRC – trombocitų skaičius (x 10⁹/l).

11 lentelė. 20–39 m. pakankamai fiziškai aktyvių vyrų (n=72) tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių sąsajos su antropometriniais, gyvensenos, laboratoriniais ir Žemės magnetinio aktyvumo rodikliais šaltuoju sezonu (tiesinė regresija)

Priklausomas kintamasis	koregR ² / p	Nepriklausomas kintamasis	B	β	p
sVCAM-1	0,203 / 0,0001	BCh	-39,46	-0,43	<0,001
		NEU	-18,74	-0,217	0,44
sICAM-1	0,286 / <0,0001	ŽMA	-5,04	-0,38	<0,001
		MON	99,97	0,26	0,014
		Klubų apimtis	-3,21	-0,23	0,27
sE-SEL	0,132 / <0,001	JUS	104,59	0,38	0,001
sP-SEL	0,220 / <0,0001	TRC	0,18	0,38	0,01
		Rūkymas	22,21	0,35	0,01

koregR² – koreguotas determinacijos koeficientas, šalia pateikta modelio p reikšmė; B – regresijos koeficientas, β – standartizuotas regresijos koeficientas; sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas, BCh – bendrasis cholesterolis, NEU – neutrofilų skaičius (x 10⁹/l), ŽMA – Žemės magnetinio aktyvumo Ap indeksas, MON – monocitų skaičius (x 10⁹/l), JUS – juosmens apimties ir ūgio santykis, TRC – trombocitų skaičius (x 10⁹/l).

12 lentelė. 20–39 m. nepakankamai fiziškai aktyvių vyrų (n=58) tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių sąsajos su antropometriniais, gyvensenos, laboratoriniais ir Žemės magnetinio aktyvumo rodikliais šaltuoju sezonu (tiesinė regresija)

Priklausomas kintamasis	koregR ² / p	Nepriklausomas kintamasis	B	β	p
sVCAM-1	0,089 / 0,013	MON	-238,25	-0,32	0,013
sICAM-1	0,111 / 0,006	25OH-D	-2,83	-0,36	0,006
sE-SEL	0,095 / 0,011	CRB	4,34	0,33	0,011
sP-SEL	0,431 / <0,0001	ŽMA	2,51	0,54	<0,0001
		Rūkymas	-19,66	-0,29	0,008
		LKS	-219,05	-0,39	0,001
		CRB	10,40	0,35	0,004

koregR² – koreguotas determinacijos koeficientas, šalia pateikta modelio p reikšmė; B – regresijos koeficientas, β – standartizuotas regresijos koeficientas; sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas, MON – monocitų skaičius (x 10⁹/l), 25OH-D – 25-hidroksi-vitaminas D, CRB – C reaktyvusis baltymas, ŽMA – Žemės magnetinio aktyvumo Ap indeksas, LKS – liemens ir klubų apimčių santykis.

13 lentelė. 20–39 m. subalansuoti besimaitinančių vyrų (n=55) tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių sąsajos su antropometriniais, gyvensenos, laboratoriniais ir Žemės magnetinio aktyvumo rodikliais šaltuoju sezonu (tiesinė regresija)

Priklausomas kintamasis	koregR ² / p	Nepriklausomas kintamasis	B	β	p
sVCAM-1	0,186 / 0,004	BCh	-54,05	-0,33	0,011
		Nepakankamas fizinis aktyvumas	73,54	0,26	0,036
		NEU	-36,02	-0,25	0,049
sICAM-1	0,111 / <0,00001	MON	161,86	0,421	<0,001
		ŽMA	-3,47	-0,30	0,008
		TAG	38,73	0,27	0,018
sE-SEL	0,064 / 0,035	LKS	78,90	0,29	0,035
sP-SEL	0,085 / 0,017	TRC	0,17	0,32	0,017

koregR² – koreguotas determinacijos koeficientas, šalia pateikta modelio p reikšmė; B – regresijos koeficientas, β – standartizuotas regresijos koeficientas; sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas, NEU – neutrofilų skaičius (x 10⁹/l), ŽMA – Žemės magnetinio aktyvumo Ap indeksas, TAG – trigliceridai, LKS – liemens ir klubų apimčių santykis, TRC – trombocitų skaičius (x 10⁹/l).

14 lentelė. 20–39 m. nesubalansuoti besimaitinančių vyrų (n=75) tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių sąsajos su antropometriniais, gyvensenos, laboratoriniais ir Žemės magnetinio aktyvumo rodikliais šaltuoju sezonu (tiesinė regresija)

Priklausomas kintamasis	koregR ² / p	Nepriklausomas kintamasis	B	β	p
sVCAM-1	0,053 / 0,026	BCh	-24,61	-0,26	0,026
		NEU	40,38	0,37	0,001
sICAM-1	0,206 / <0,00001	ŽMA	-5,23	-0,31	0,007
		Rūkymas	48,48	0,23	0,039
sE-SEL	0,250 / <0,0001	CRB	5,69	0,37	<0,001
		VAKS	0,52	0,31	0,003
sP-SEL	0,165 / 0,001	ŽMA	1,47	0,32	0,004
		MTL-Ch	6,68	0,24	0,031

koregR² – koreguotas determinacijos koeficientas, šalia pateikta modelio p reikšmė; B – regresijos koeficientas, β – standartizuotas regresijos koeficientas; sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas, BCh – bendrasis cholesterolis, NEU – neutrofilų skaičius (x 10⁹/l), ŽMA – Žemės magnetinio aktyvumo Ap indeksas, CRB – C reaktyvusis baltymas, VAKS – vidutinis arterinis kraujospūdis, MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis.

15 lentelė. 20–39 m. papildomai maisto nesūdančių vyrų (n=80) tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių sąsajos su antropometriniais, gyvensenos, laboratoriniais ir Žemės magnetinio aktyvumo rodikliais šaltuoju sezonu (tiesinė regresija)

Priklausomas kintamasis	koregR ² / p	Nepriklausomas kintamasis	B	β	p
sVCAM-1	0,136 / 0,001	BCh	-38,64	-0,30	0,006
		DKS	-4,38	-0,24	0,029
sICAM-1	0,159 / <0,001	ŽMA	-4,35	-0,33	0,002
		CRB	22,83	0,28	0,007
sE-SEL	0,212 / <0,0001	KMI	1,27	0,40	<0,001
		NEU	2,65	0,21	0,047
sP-SEL	0,096 / 0,003	TRC	0,16	0,33	0,003

koregR² – koreguotas determinacijos koeficientas, šalia pateikta modelio p reikšmė; B – regresijos koeficientas, β – standartizuotas regresijos koeficientas; sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas, BCh – bendrasis cholesterolis, DKS – diastolinis kraujospūdis, ŽMA – Žemės magnetinio aktyvumo Ap indeksas, CRB – C reaktyvusis baltymas, KMI – kūno masės indeksas, NEU – neutrofilų skaičius (x 10⁹/l), TRC – trombocitų skaičius (x 10⁹/l).

16 lentelė. 20–39 m. papildomai maistą pasūdančių vyrų (n=50) tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių sąsajos su antropometriniais, gyvensenos, laboratoriniais ir Žemės magnetinio aktyvumo rodikliais šaltuoju sezonu (tiesinė regresija)

Priklausomas kintamasis	koregR ² / p	Nepriklausomas kintamasis	B	β	p
sVCAM-1	0,083 / 0,024	LIM	-42,57	-0,319	0,024
		LEU	25,31	0,42	0,001
sICAM-1	0,392 / <0,00001	Klubų apimtis	-5,64	-0,41	0,001
		25OH-D	-2,34	-0,29	0,016
sE-SEL	0,168 / 0,002	BCh	6,06	0,43	0,002
sP-SEL	0,239 / 0,001	CRB	12,87	0,36	0,006
		ŽMA	1,60	0,35	0,007

koregR² – koreguotas determinacijos koeficientas, šalia pateikta modelio p reikšmė; B – regresijos koeficientas, β – standartizuotas regresijos koeficientas; sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas, LIM – limfocitų skaičius (x 10⁹/l), LEU – leukocitų skaičius (x 10⁹/l), 25OH-D – 25-hidroksi-vitaminas D, BCh – bendrasis cholesterolis, CRB – C reaktyvusis baltymas, ŽMA – Žemės magnetinio aktyvumo *Ap* indeksas.

Panašiu principu, tik neįtraukiant į analizę ŽMA, buvo sudaromi tiesinės regresijos modeliai atskirų tyrimo metų tiriamiesiems – visiems vyrams, tik nenutukusiems ir tik normalios kūno masės vyrams. Rezultatai pateikti 17–19 lentelėse. Iš šiose lentelėse pateiktų duomenų matyti, kad 25OH-D kaip reikšmingas nepriklausomas kintamasis buvo įtrauktas į 2012 m. tirpiojo P-selektino modelius bei nenutukusių vyrų 2013 m. tirpiojo E-selektino modelį.

17 lentelė. 20–39 m. vyrų tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių sąsajos su antropometriniais, gyvensenos, laboratoriniais ir Žemės magnetinio aktyvumo rodikliais atskirais metais šaltuoju sezonu (tiesinė regresija)

Priklausomas kintamasis	Metai / n	koregR² / p	Nepriklausomas kintamasis	B	β	p
sVCAM-1	2012 / 64	0,151 / 0,003	MTL-Ch Nepakankamas fizinis aktyvumas	-60,59 83,20	-0,35 0,30	0,004 0,015
sVCAM-1	2013 / 66	0,240 / <0,0001	BCh	-39,56	-0,50	<0,0001
sICAM-1	2012 / 64		<i>Nerasta reikšmingų prediktorių</i>			
sICAM-1	2013 / 66	0,148 / 0,002	TRC	0,46	0,28	0,017
sE-SEL	2012 / 64	0,157 / 0,001	Rūkyimas	51,62	0,27	0,021
sE-SEL	2013 / 66	0,134 / 0,001	DKS	0,86	0,41	0,001
sP-SEL	2012 / 64	0,203 / <0,001	JUS	102,80	0,38	0,001
sP-SEL	2013 / 66	0,229 / <0,0001	CRB 25OH-D	16,09 0,49	0,47 0,26	<0,001 0,030
sP-SEL	2013 / 66	0,229 / <0,0001	TRC	0,28	0,49	<0,0001

n – nurodytų metų šaltuoju laikotarpiu ištirtų asmenų skaičius; koregR² – koreguotas determinacijos koeficientas, šalia pateikta modelio p reikšmė; B – regresijos koeficientas, β – standartizuotas regresijos koeficientas; sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas, MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, BCh – bendrasis cholesterolis, TRC – trombocitų skaičius (x 10⁹/l), DKS – diastolinis kraujospūdis, JUS – juosmens apimties ir ūgio santykis, CRB – C reaktyvusis baltymas, 25OH-D – 25-hidroksi-vitamins D.

18 lentelė. 20–39 m. nenutukusių vyrų (KMI mažesnis už 30) tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių sąsajos su antropometriniiais, gyvensenos, laboratoriniais ir Žemės magnetinio aktyvumo rodikliais atskirais metais šaltuoju sezonu (tiesinė regresija)

Priklausomas kintamasis	Metai / n	koregR ² / p	Nepriklausomas kintamasis	B	β	p
sVCAM-1	2012 / 54	0,125 / 0,005	Liemens apimtis	-6,99	-0,38	0,005
sVCAM-1	2013 / 61	0,246 / <0,0001	BCh	-39,52	-0,51	<0,0001
sICAM-1	2012 / 54	0,057 / 0,045	Amžius	1,96	0,27	0,045
sICAM-1	2013 / 61	0,212 / <0,001	KNI	9,97	0,36	0,003
sE-SEL	2012 / 54	0,080 / 0,022	Rūkymas	58,69	0,34	0,005
sE-SEL	2013 / 61	0,232 / <0,001	DTL-Ch	-16,32	-0,31	0,022
sP-SEL	2012 / 54	0,237 / <0,001	KNI	1,88	0,44	<0,001
sP-SEL	2013 / 61	0,264 / <0,0001	25OH-D	0,18	0,26	0,022
			CRB	18,34	0,50	<0,001
			25OH-D	0,46	0,26	0,040
			TRC	0,30	0,53	<0,0001

n – nurodytų metų šaltuoju laikotarpiu iširtų asmenų skaičius; koregR² – koreguotas determinacijos koeficientas, šalia pateikta modelio p reikšmė; B – regresijos koeficientas, β – standartizuotas regresijos koeficientas; sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpšalvinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas, BCh – bendrasis cholesterolis, KNI – kūno nutukimo indeksas, DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, CRB – C reaktyvusis baltymas, 25OH-D – 25-hidroksi-vitamins D, TRC – trombocitų skaičius (x 10⁹/l).

19 lentelė. 20–39 m. normalios kūno masės vyrų (KMI mažesnis už 25) tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių sąsajos su antropometriniais, gyvenamosios, laboratoriniais ir Žemės magnetinio aktyvumo rodikliais atskirais metais šaltuoju sezonu (tiesinė regresija)

Priklausomas kintamasis	Metai / n	koregR² / p	Nepriklausomas kintamasis	B	β	p
sVCAM-1	2012 / 37	0,116 / 0,022	LKS	-1667,25	-0,38	0,022
sVCAM-1	2013 / 41	0,228 / 0,001	BCh	-40,31	-0,50	0,001
sICAM-1	2012 / 37	0,176 / 0,014	Amžius	2,91	0,43	0,009
			BCh	-14,46	-0,34	0,040
			NEU	27,25	0,32	0,020
sICAM-1	2013 / 41	0,367 / <0,001	Rūkymas	61,55	0,36	0,008
			CRB	42,77	0,31	0,022
sE-SEL	2012 / 37	0,107 / 0,027	DTL-Ch	-20,04	-0,36	0,027
sE-SEL	2013 / 41	0,192 / 0,002	CRB	8,44	0,46	0,002
sP-SEL	2012 / 37	0,272 / <0,002	CRB	17,66	0,51	0,001
			25OH-D	0,63	0,33	0,028
sP-SEL	2013 / 41	0,334 / <0,001	TRC	0,30	0,58	<0,0001
			Amžius	1,96	0,28	0,037

n – nurodytų metų šaltuoju laikotarpiu iširtų asmenų skaičius; koregR² – koreguotas determinacijos koeficientas, šalia pateikta modelio p reikšmė; B – regresijos koeficientas, β – standartizuotas regresijos koeficientas; sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas, BCh – bendrasis cholesterolis, NEU – neutrofilų skaičius (x 10⁹/l), CRB – C reaktyvusis baltymas, DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, 25OH-D – 25-hidroksi-vitamins D, TRC – trombocitų skaičius (x 10⁹/l).

Statistiškai reikšmingų 25OH-D koncentracijos skirtumų tarp normalios kūno masės vyrų (n=78), antsvorio turinčių (n=37) bei nutukėlių (n=15) šaltuoju sezonu nebuvo rasta (vidutinė 25OH-D koncentracija atitinkamai 45,45±13,64 nmol/l, 50,63±19,30 nmol/l ir 41,65±7,94 nmol/l).

Lyginant tAM koncentracijas tarp normalios kūno masės vyrų (n=78) ir antsvorio turinčių arba nutukusių (n=52), reikšmingų sICAM-1 ir sP-SEL skirtumų neaptikta. Tačiau normalios kūno masės vyrams buvo būdinga didesnė sVCAM-1 (482,70±130,58 ng/ml vs. 428,07±98,34 ng/ml, p=0,004) ir mažesnė sE-SEL koncentracija (30,62±11,78 ng/ml vs. 37,89±13,34 ng/ml, p=0,002).

Lyginant tAM koncentracijas tarp grupių, sudarytų pagal vieną gyvensenos veiksnį, statistiškai reikšmingų tAM koncentracijų skirtumų neaptikta nei tarp rūkančių (n=31) ir nerūkančių (n=99), nei tarp pakankamai (n=58) ir nepakankamai (n=78) fiziškai aktyvių, nei tarp maistą sūdančių (n=50) ir nesūdančių (n=80), nei tarp subalansuotai (n=75) ir nesubalansuotai (n=55) besimaitinančių (p>0,05).

Be to, visi šaltuoju sezonu tirti vyrai pagal 25OH-D koncentraciją (terciles) buvo suskirstyti į grupes: 1-oji – jeigu mažesnė nei 37,97 nmol/l; 2-oji – 37,97–51,57 nmol/l; 3-ioji – didesnė nei 51,57 nmol/l. sICAM-1, sE-SEL ir sP-SEL koncentracijos tarp šių grupių reikšmingai nesiskyrė. Antrosios grupės sVCAM-1 vidutinė koncentracija (422,52±96,10 ng/ml) buvo reikšmingai mažesnė negu pirmojoje ir trečiojoje (atitinkamai 471,49±115,19 ng/ml, p=0,037, ir 489,42±141,44 ng/ml, p=0,007). Taigi aiškių, statistiškai reikšmingų vienodos krypties tAM kitimų nuo pirmosios grupės trečiosios grupės link neaptikta.

Dar lyginome visų 4 tAM koncentracijas tarp Vit. D avitaminozės (25OH-D koncentracija mažesnė nei 50 nmol/l) ir Vit. D hipovitaminozės (25OH-D koncentracija 50–74,9 nmol/l) grupių. Į šią analizę nebuvo įtraukta Vit. D pakankamumo grupė dėl mažo tiriamųjų skaičiaus (n=4). Nustatėme, jog sVCAM-1 koncentracija šiek tiek didesnė hipovitaminozės grupėje (492,36±143,13 ng/ml vs. 445,28±109,37 ng/ml, p=0,031), o kitų tAM koncentracijos reikšmingai nesiskyrė. Tačiau aptikto sVCAM-1 skirtumo tarp tų

grupių vertingumas abejotinas, nes avitaminozės grupė šaltuoju sezonu buvo du kartus gausesnė negu hipovitaminozės (atitinkamai 84 ir 42 asmenys). Be to, minėtos grupės reikšmingai skyrėsi pagal kai kuriuos kitus parametrus: avitaminozės grupėje buvo didesnis vidutinis MON ($p=0,037$) ir TRC ($p=0,019$) skaičius bei SKS ($p=0,021$).

Apibendrinant galima teigti, kad, palyginti su kitais rodikliais, 25OH-D koncentracijai šaltuoju sezonu rasta gana nedaug ir silpnų sąsajų su tirpiųjų adhezijos molekulių koncentracijomis.

4.4. Vitamino D ir tirpiųjų adhezijos molekulių sąsajos šiltuoju sezonu

Visoje antrajam ištyrimui atvykusių vyrų grupėje ($n=125$) 25OH-D koncentracijos reikšmingai koreliavo su sVCAM-1 koncentracija; koreliacijos su kitų tAM koncentracijomis buvo labai silpnos ir nereikšmingos (20 lentelė). Atkreiptinas dėmesys, kad, skirtingai nuo šaltojo sezono, 25OH-D koreliacijos su sVCAM-1 bei su sP-SEL kryptis pakito – tapo atvirkštinė. ŽMA koreliacijos su sVCAM-1 ir sICAM-1 kryptis taip pat buvo priešingos krypties nei šaltojo sezono atitinkamos koreliacijos, tačiau šiltuoju sezonu šių dviejų tAM koreliacija su ŽMA nebuvo statistiškai reikšminga. 25OH-D reikšmingai nekoreliavo nė su vienu iš kiekybinių rodiklių, išskyrus TAG ($r= -0,282$, $p=0,001$), LEU ($r= -0,193$, $p=0,031$), NEU ($r= -0,223$, $p=0,012$) bei gliukoze ($r= -0,180$, $p=0,044$). Reikšmingų 25OH-D koreliacijų su ŽMA nebuvo.

20 lentelė. 20–39 m. sąlyginai sveikų vyrų (n=125) koreliacijos tarp tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių ir 25-hidroksi-vitamino D bei Žemės magnetinio aktyvumo (Ap indekso) šiltuoju sezonu

Rodikliai	sVCAM-1		sICAM-1		sE-SEL		sP-SEL	
	r	p	r	p	r	p	r	p
25OH-D	-0,204	0,023*	-0,037	0,682	-0,055	0,539	-0,019	0,834
ŽMA	-0,081	0,368	0,042	0,639	0,133	0,138	0,064	0,476

* – statistiškai reikšminga koreliacija

r – Spirmeno koreliacijos koeficientas, p – šio koeficiento p reikšmė, 25OH-D – 25-hidroksi-vitaminas D, ŽMA – Žemės magnetinio aktyvumo Ap indeksas, sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas.

Buvo sudaromi tiesinės daugialypės regresijos modeliai kiekvienai tirpiajai adhezijos molekulei. 25OH-D buvo įtrauktas į modelį sVCAM-1, o ŽMA nebuvo įtrauktas nė į vieną modelį (21 lentelė).

21 lentelė. 20–39 m. sąlyginai sveikų vyrų (n=125) tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių sąsajos su antropometriniais, gyvenamosios, laboratoriniais ir Žemės magnetinio aktyvumo rodikliais šiltuoju sezonu (tiesinė regresija)

Priklausomas kintamasis	koregR ² / p	Nepriklausomas kintamasis	B	β	p
sVCAM-1	0,400 / <0,00001	CRB	42,60	0,47	<0,00001
		LKS	-1306,28	-0,40	<0,00001
		Rūkymas	-80,74	-0,18	0,013
		TRC	-0,56	-0,15	0,037
		25OH-D	-1,27	-0,15	0,043
sICAM-1	0,132 / <0,0001	DTL-Ch	-70,53	-0,28	0,001
		MON	76,49	0,24	0,006
sE-SEL	0,155 / <0,0001	Liemens apimtis	0,33	0,27	0,002
		Nesubalansuota mityba	-5,58	-0,23	0,008
		NEU	2,36	0,19	0,036
		Rūkymas	4,97	0,17	0,041
sP-SEL	0,122 / <0,001	TRC	0,41	0,36	<0,0001
		BCh	-12,09	-0,20	0,022

koregR² – koreguotas determinacijos koeficientas, šalia pateikta modelio p reikšmė; B – regresijos koeficientas, β – standartizuotas regresijos koeficientas; sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas, CRB – C reaktyvusis baltymas, LKS – liemens ir klubų apimčių santykis, TRC – trombocitų skaičius (x 10⁹/l), 25OH-D – 25-hidroksi-vitaminas D, DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, MON – monocitų skaičius (x 10⁹/l), NEU – neutrofilų skaičius (x 10⁹/l), BCh – bendrasis cholesterolis.

Panašiai buvo sudaromi tiesinės daugialypės regresijos modeliai bendrosios imties atskiroms grupėms: normalios kūno masės vyrams (KMI mažesnis už 25, n=77), nenutukusiems (KMI mažesnis už 30, n=110), nerūkantiems (n=96), pakankamai (n=85) ir nepakankamai (n=40) judriems, nesubalansuotai besimaitinantiems (n=57), papildomai maisto nesūdantiems (n=77). Į nė vieną iš šių modelių nei 25OH-D, nei ŽMA nebuvo įtraukti. Tačiau 25OH-D, kaip reikšmingas nepriklausomas kintamasis, buvo įtrauktas į atskirus sVCAM-1 modelius subalansuotai besimaitinantiems ir papildomai maistą sūdantiems asmenims (22 ir 23 lentelės).

22 lentelė. 20–39 m. subalansuoti besimaitinančių vyrų (n=68) tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių sąsajos su antropometriniais, gyvensenos, laboratoriniais ir Žemės magnetinio aktyvumo rodikliais šiltuoju sezonu (tiesinė regresija)

Priklausomas kintamasis	koregR ² / p	Nepriklausomas kintamasis	B	β	p
sVCAM-1	0,578 / <0,00001	CRB	46,66	0,57	<0,00001
		LKS	-1159,00	-0,32	<0,001
		Rūkymas	-125,19	-0,24	0,004
		TRC	-0,88	-0,22	0,008
		25OH-D	-1,66	-0,17	0,035
sICAM-1	0,291 / <0,00001	DTL-Ch	-126,73	-0,48	<0,0001
		MON	93,06	0,26	0,014
sE- SEL	0,280 / <0,0001	Rūkymas	13,27	0,39	<0,001
		Liemens apimtis	0,38	0,28	0,012
		Pasūdo maistą	-7,83	-0,29	0,010
		LEU	2,62	0,24	0,030
sP- SEL	0,209 / <0,001	TRC	0,504	0,387	0,001
		Rūkymas	52,546	0,310	0,006

koregR² – koreguotas determinacijos koeficientas, šalia pateikta modelio p reikšmė; B – regresijos koeficientas, β – standartizuotas regresijos koeficientas; sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas, CRB – C reaktyvusis baltymas, LKS – liemens ir klubų apimčių santykis, TRC – trombocitų skaičius (x 10⁹/l), 25OH-D – 25-hidroksi-vitaminas D, DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, MON – monocitų skaičius (x 10⁹/l), LEU – leukocitų skaičius (x 10⁹/l).

23 lentelė. 20–39 m. papildomai maistą pasūdančių vyrų (n=48) tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių sąsajos su antropometriniais, gyvensenos, laboratoriniais ir Žemės magnetinio aktyvumo rodikliais šiltuoju sezonu (tiesinė regresija)

Priklausomas kintamasis	koregR ² / p	Nepriklausomas kintamasis	B	β	p
sVCAM-1	0,205 / 0,002	25OH-D	-2,39	-0,40	0,004
		BCh ir DTL-Ch santykis	-34,59	-0,35	0,011
sICAM-1	0,406 / <0,00001	CRB	31,53	0,40	0,001
		Nesubalansuota mityba	-48,42	-0,41	0,001
		MTL-Ch	-32,84	-0,36	0,003
sE-SEL	0,279 / <0,001	Rūkymas	11,06	0,55	<0,0001
		DKS	0,35	0,26	0,045
sP-SEL	0,106 / 0,014	KNI	-4,00	-0,35	0,014

koregR² – koreguotas determinacijos koeficientas, šalia pateikta modelio p reikšmė; B – regresijos koeficientas, β – standartizuotas regresijos koeficientas; sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas, 25OH-D – 25-hidroksi-vitamins D, BCh – bendrasis cholesterolis, DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, CRB – C reaktyvusis baltymas, MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DKS – diastolinis kraujospūdis, KNI – kūno nutukimo indeksas.

Kaip ir šaltojo sezono duomenims, buvo sudaromi tiesinės daugialypės regresijos modeliai, kai priklausomu kintamuoju yra kiekvienos tAM koncentracija, atskirų tyrimo metų tiriamiesiems – visiems vyrams, tik nenutukusiems ir tik normalios kūno masės vyrams. Tačiau nė į vieną modelį 25OH-D kaip reikšmingas nepriklausomas kintamasis įtrauktas nebuvo.

Lyginant tAM koncentracijas tarp bendros imties normalios kūno masės vyrų (n=77) ir antsvorio turinčių arba nutukusių (n=48), reikšmingų sICAM-1 ir sP-SEL skirtumų neaptikta. Tačiau, kaip ir šaltuoju sezonu, normalios kūno masės vyrams buvo būdinga didesnė sVCAM-1 (528,30±218,28 ng/ml vs.

446,40±129,38 ng/ml, p=0,01) ir mažesnė sE-SEL koncentracija (31,72±11,23 ng/ml vs. 38,73±12,29 ng/ml, p=0,001).

25OH-D koncentracija tarp normalios kūno masės vyrų (n=77) ir antsvorio turinčių vyrų (n=33) reikšmingai nesiskyrė (atitinkamai 85,38±22,09 nmol/l ir 83,12±18,86 nmol/l, p=0,742). Tačiau nutukusių vyrų (n=15) 25OH-D koncentracija (66,03±18,05 nmol/l) buvo reikšmingai mažesnė negu pirmųjų dviejų grupių (atitinkamai p=0,001 ir p=0,003). Kadangi nutukusių buvo palyginti nedaug, sujungėme juos į vieną grupę su antsvorio turinčiais ir nustatėme, kad šios grupės (n=48) vidutinė 25OH-D koncentracija (77,78±20,91 nmol/l) taip pat mažesnė negu normalios kūno masės vyrų ir šis skirtumas beveik reikšmingas (p=0,061).

Palyginus tAM koncentracijas tarp grupių pagal kiekvieną gyvenimo veiksnį, statistiškai reikšmingų tAM koncentracijų skirtumų neaptikta nei tarp rūkančių (n=29) ir nerūkančių (n=96), nei tarp pakankamai (n=85) ir nepakankamai (n=40) fiziškai aktyvių, nei tarp maistą sūdančių (n=48) ir nesūdančių (n=77), nei tarp subalansuotai (n=68) ir nesubalansuotai (n=57) besimaitinančių (p>0,05).

Visi šiltuoju sezonu tirti vyrai buvo suskirstyti į grupes pagal 25OH-D koncentracijos terciles ir palygintos tAM koncentracijos tarp šių grupių (24 lentelė). Reikšmingų sICAM-1, sE-SEL ir sP-SEL koncentracijų skirtumų tarp grupių nepatikta. Tačiau, einant nuo pirmosios trečiosios grupės link, matoma sE-SEL koncentracijos didėjimo, o sVCAM-1 – mažėjimo tendencija. Įdomu tai, kad kiti laboratoriniai ir antropometriniai rodikliai ir ŽMA tarp šių grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Išimtis – TAG, kurių vidutinė koncentracija trečiojoje grupėje buvo reikšmingai mažesnė negu pirmojoje (atitinkamai 1,82±1,25 mmol/l ir 1,28±0,88 mmol/l, p=0,014).

24 lentelė. 20–39 m. sąlyginai sveikų vyrų tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių koncentracijų palyginimas tarp pogrupių pagal 25OH-D koncentraciją (nmol/l)

Rodiklis	25OH-D koncentracijos grupės		
	<70,70 (n=42)	70,70–89,20 (n=42)	>89,20 (n=41)
sVCAM-1	526,86±217,61*	514,31±203,80**	448,23±142,67
sICAM-1	255,74±67,45	241,16±47,54	242,28±65,56
sE-SEL	35,28±12,21	34,73±11,64	33,20±12,64
sP-SEL	149,29±57,57	177,53±57,72	145,24±58,73

* – p=0,024, palyginus su trečiąja grupe

** – p=0,052, palyginus su trečiąja grupe

25OH-D – 25-hidroksi-vitaminas D, sVCAM-1 – tirpioji kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė-1, sICAM-1 – tirpioji tarpląstelinės adhezijos molekulė-1, sE-SEL – tirpusis E-selektinas, sP-SEL – tirpusis P-selektinas

Dar palyginome visų 4 tAM koncentracijas tarp Vit. D hipovitaminozės (25OH-D koncentracija 50–74,9 nmol/l, n=41) ir Vit. D pakankamumo (25OH-D koncentracija bent 75 nmol/l, n=79) grupių. Reikšmingų tAM skirtumų tarp šių grupių neaptikta. Į šią analizę dėl mažo tiriamųjų skaičiaus (n=5) nebuvo įtraukta Vit. D avitaminozės grupė.

Taigi galima teigti, kad, lyginant su šaltojo sezono rezultatais, šiltuoju sezonu 25OH-D koncentracijai būdingos jau stipresnės sąsajos su sVCAM-1 koncentracija ir kai kuriais klinikiniais rodikliais.

4.5. Sąsajos tarp vitamino D ir tirpiųjų adhezijos molekulių koncentracijų pokyčių

Kiekvieno kiekybinio rodiklio skirtumas tarp dviejų sezonų, t. y. pokytis (delta, žymimas Δ) buvo apskaičiuotas taip: Δ rodiklis = rodiklio vertė (šiltuoju sezonu) – rodiklio vertė (šaltuoju sezonu). Visų pakartotinai ištirtų vyrų grupėje (n=125) aptikta reikšmingų Δ 25OH-D koreliacijų su Δ sVCAM-1 ir Δ sICAM-1 (beje, priešingų kryptių) ir reikšmingų arba beveik reikšmingų Δ ŽMA koreliacijų su trijų tAM pokyčiais (25 lentelė). Δ 25OH-D reikšmingai koreliavo su Δ MON (r=0,233, p=0,009) ir Δ gliukoze (r= -0,192, p=0,032).

25 lentelė. 20–39 m. sąlyginai sveikų vyrų (n=125) koreliacijos tarp tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių ir 25-hidroksi-vitamino D koncentracijų bei Žemės magnetinio aktyvumo pokyčių

Rodiklių pokyčiai	ΔsVCAM-1		ΔsICAM-1		ΔsE-SEL		ΔsP-SEL	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Δ25OH-D	-0,256	0,004*	0,270	0,002*	-0,018	0,844	0,086	0,342
ΔŽMA	0,268	0,002*	-0,160	0,075	0,030	0,736	0,215	0,016*

* – statistiškai reikšminga koreliacija

r – Spirmeno koreliacijos koeficientas, p – šio koeficiento p reikšmė, Δ25OH-D – 25-hidroksi-vitamino D koncentracijos pokytis, ΔŽMA – Žemės magnetinio aktyvumo (*Ap* indekso) pokytis, ΔsVCAM-1 – tirpiosios kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulės-1 koncentracijos pokytis, ΔsICAM-1 – tirpiosios tarpląstelinės adhezijos molekulės-1 koncentracijos pokytis, ΔsE-SEL – tirpiojo E-selektino koncentracijos pokytis, ΔsP-SEL – tirpiojo P-selektino koncentracijos pokytis.

Buvo sudaromi tiesinės daugialypės regresijos modeliai, kai priklausomas kintamasis yra kiekvienos iš 4 tirtųjų tAM koncentracijos pokytis. Kadangi tarp sezonų bendroje imtyje statistiškai reikšmingai pakito tik liemens ir klubų apimtys, LKS, LUS, KNI, SKS, VAKS, LEU, MON, EOZ, TRC, DTL-Ch, TAG, CRB, 25OH-D bei ŽMA, nusprendėme, kad tik šių rodiklių pokyčius verta įtraukti į regresinę analizę kaip nepriklausomus kintamuosius. Tiek 25OH-D pokytis, tiek ŽMA pokytis pateko į kai kuriuos bendrajai imčiai sudarytus modelius (26 lentelė).

26 lentelė. 20–39 m. sąlyginai sveikų vyrų (n=125) tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių pokyčių sąsajos su antropometrinių ir laboratorinių rodiklių bei Žemės magnetinio aktyvumo pokyčiais (tiesinė regresija)

Priklausomas kintamasis	koregR ² / p	Nepriklausomas kintamasis	B	β	p
ΔsVCAM-1	0,434 / <0,00001	ΔCRB	47,00	0,48	<0,00001
		ΔVAKS	7,24	0,24	0,001
		ΔLKS	-1344,73	-0,24	0,001
		ΔŽMA	4,17	0,22	0,002
		Δ25OH-D	-1,74	-0,19	0,007
ΔsICAM-1	0,283 / <0,00001	ΔKA	-9,52	-0,32	<0,001
		ΔTRC	-0,87	-0,34	<0,0001
		ΔTAG	23,81	0,17	0,030
		Δ25OH-D	0,70	0,17	0,031
ΔsE-SEL	0,097 / 0,002	ΔTRC	0,04	0,20	0,022
		ΔDTL-Ch	9,67	0,21	0,014
		ΔLEU	1,26	0,18	0,040
ΔsP-SEL	0,028 / 0,034	ΔŽMA	1,14	0,19	0,034

koregR² – koreguotas determinacijos koeficientas, šalia pateikta modelio p reikšmė; B – regresijos koeficientas, β – standartizuotas regresijos koeficientas; ΔsVCAM-1 – tirpiosios kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulės-1 koncentracijos pokytis, ΔsICAM-1 – tirpiosios tarpląstelinės adhezijos molekulės-1 koncentracijos pokytis, ΔsE-SEL – tirpiojo E-selektino koncentracijos pokytis, ΔsP-SEL – tirpiojo P-selektino koncentracijos pokytis, ΔCRB – C reaktyviojo baltymo koncentracijos pokytis, ΔVAKS – vidutinio arterinio kraujospūdžio pokytis, ΔLKS – liemens ir klubų apimčių santykio pokytis, ΔŽMA – Žemės magnetinio aktyvumo (Ap indekso) pokytis, Δ25OH-D – 25-hidroksi-vitamino D koncentracijos pokytis, ΔKA – klubų apimties pokytis, ΔTRC – trombocitų skaičiaus pokytis, ΔTAG – trigliceridų koncentracijos pokytis, ΔDTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos pokytis, ΔLEU – leukocitų skaičiaus pokytis.

Kaip ir atskirų sezonų duomenų analizėje, buvo sudaromi tiesinės daugialypės regresijos modeliai, kai priklausomu kintamuoju yra kiekvienos tAM koncentracijos pokytis, atskirų tyrimo metų tiriamiesiems – visiems vyrams, tik nenutukusiems (šaltuoju sezonu KMI mažesnis už 30) ir tik normalios kūno masės (šaltuoju sezonu KMI mažesnis už 25) vyrams. Tačiau nė į vieną modelį Δ25OH-D kaip reikšmingas nepriklausomas kintamasis nebuvo įtrauktas.

Kadangi bendroje imtyje buvo tam tikrų gyvenamosios pokyčių tarp sezonų, tikrinome, ar kai kurie iš tų kitimų kaip nors siejasi su tAM pokyčiais. Lyginome kiekvienos iš 4 tAM koncentracijų kitimus tarp kelių grupių: vyrų, kurių fizinio aktyvumo lygmuo nepakito (n=78); vyrų, kurių šis lygmuo sumažėjo (16); ir vyrų, kurių šis lygmuo padidėjo (n=31), tačiau reikšmingų skirtumų tarp tAM pokyčių neradome. Dar lyginome vyrų, kurių mitybos pobūdis nepakito (n=99), tAM pokyčius su tų, kurių mityba pagerėjo, t. y. daržovių ir vaisių ėmė vartoti bent 3 kartus per dieną (n=21), bet reikšmingų skirtumų neaptikome. Į pastarąją analizę dėl mažo tiriamųjų skaičiaus (n=6) nebuvo įtraukti tie vyrai, kurių mityba suprastėjo.

Įdomių dėsningumų aptikome suskirstę visus du kartus ištirtus vyrus pagal 25OH-D koncentracijos pokyčių terciles ir palyginę tAM pokyčius tarp šių grupių (27 lentelė).

27 lentelė. 20–39 m. sąlyginai sveikų vyrų tirpiųjų endotelio tirpiųjų adhezijos molekulių koncentracijų pokyčių palyginimas pogrupiuose pagal 25OH-D koncentracijos kitimą

Rodiklis	25OH-D koncentracijos pokyčių grupės		
	<26,00 (n=42)	26,00–44,10 (n=41)	>44,10 (n=42)
Δ sVCAM-1	84,55±215,12*	45,43±205,75	-26,89±163,95
Δ sICAM-1	-9,90±82,47**	14,37±95,01	41,98±84,22
Δ sE-SEL	1,00±7,29	1,02±7,88	1,64±8,15
Δ sP-SEL	62,22±59,03	75,86±64,21	66,76±63,95

* – p=0,012, palyginus su trečiaja grupe

** – p=0,022, palyginus su trečiaja grupe

25OH-D – 25-hidroksi-vitaminas D, Δ sVCAM-1 – tirpiosios kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulės-1 koncentracijos pokytis, Δ sICAM-1 – tirpiosios tarpląstelinės adhezijos molekulės-1 koncentracijos pokytis, Δ sE-SEL – tirpiojo E-selektino koncentracijos pokytis, Δ sP-SEL – tirpiojo P-selektino koncentracijos pokytis

27-oje lentelėje matyti gana didelė beveik visų rodiklių (tAM koncentracijų pokyčių) sklaida (SN didesnis už vidurkį). Tačiau tai gana paprastai paaiškinama: „pokytis“ (rodiklio verčių skirtumas) gali įgyti tiek

teigiamas, tiek neigiamas reikšmes, o į vieną grupę galėjo pakliūti ir tie asmenys, kurių tAM didėjo, ir tie, kurių jos mažėjo. Be to, nustatėme, kad asmenų, kurių Vit. D atsargos padidėjo daugiausia, grupėje vyravo asmenys, kurių sVCAM-1 sumažėjo, o sICAM-1 – padidėjo. O asmenų, kurių 25OH-D koncentracija mažiausiai pakito, grupėje daugiausia buvo vyrų, kurių sVCAM-1 didėjo, o sICAM-1 mažėjo. Tirpiojo E-selektino koncentracijos pokyčiams būdingas panašus į sICAM-1 dėsningumas: vidutiniškai sE-SEL koncentracija labiau padidėjo grupėje, kurios nariams labiausiai padidėjo ir 25OH-D koncentracija. Įdomu tai, kad, lygindami šias 3 grupes pagal kitų rodiklių (antropometrinių, laboratorinių ir ŽMA) pokyčius, reikšmingų skirtumų neaptikome. Taigi galima teigti, kad duomenų palyginimas tarp šių grupių (sudarytų pagal 25OH-D koncentracijos pokyčių terciles) patvirtino tiesinės regresijos modeliais jau atskleistas reikšmingas atvirkštines sąsajas tarp 25OH-D pokyčių ir sVCAM-1 pokyčių bei tiesiogines sąsajas tarp 25OH-D pokyčių ir sICAM-1 pokyčių.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Šiuo tyrimu kompleksiskai ištirtos jaunų sąlyginai sveikų vyrų tirpiųjų adhezijos molekulių – endotelio aktyvinimo biožymenų – koncentracijos kraujyje sąsajos ne tik su sezoniniu Vit. D lygmeniu, bet ir su kai kuriais vadinamaisiais tradiciniais, t. y. įprastoje klinikinėje praktikoje įvertinamais, ŠK ligų rizikos veiksnių rodikliais. Analizuoti ne tik tiesioginiai 25OH-D koreliacinių ryšių ypatumai su tirpiosiomis AM, bet kartu atsižvelgta į galimą kitų, t. y. šalutinių, nuo Vit. D nepriklausančių ar tik iš dalies priklausančių, bet sugebančių daryti įtaką endotelio funkcijai, veiksnių poveikį. Be to, mūsų žiniomis, pirmą kartą analizuotos ne tik momentinės AM ir 25OH-D, bet ir šių rodiklių pokyčių sąsajos jauniems vyrams. Todėl nustatyti dėsningumai leidžia diskutuoti apie tikėtinus sąveikos tarp Vit. D ir AM bei kitų faktorių mechanizmus. Antra vertus, gauta ir labai nelauktų rezultatų, paskatinusių kur kas plačiau pažvelgti į tiriamąją problemą.

5.1. Vitamino D atsargų kitimas

Kaip vieną esminių tyrimo rezultatų reikėtų pabrėžti tai, kad beveik visiems šaltuoju sezonu tirtiems vyrams buvo nustatyta pernelyg maža 25OH-D koncentracija (mažesnė negu 75 nmol/l), taigi konstatuotas nepakankamas aprūpinimas vitaminu D. Šiuos atradimus nesunku paaiškinti. Lietuva – vidutinių platumų valstybė, esanti toli nuo pusiaujo. Tokiose šalyse yra aiškus sezoninis saulėtumo kitimas: žiemos metu, sumažėjus Saulės spinduliuotės intensyvumui, beveik nevyksta Vit. D gamyba odoje [60]. Todėl mažiau gaminama 25OH-D kepenyse. Be to, nors maistas nėra pagrindinis Vit. D šaltinis, dauguma Lietuvos gyventojų vartoja pernelyg mažai žuvies, o žuvies taukų ar kitų papildų, turinčių Vit. D, vartojimas vis dar nepakankamas. Pažymėtina, kad į mūsų tyrimą nebuvo kviečiami asmenys, vartojantys vaistus ar papildus, taigi iš esmės visų tiriamųjų Vit. D atsargos tiek šaltuoju, tiek šiltuoju sezonu daugiausia priklausė nuo Saulės spindulių poveikio. Šaltuoju sezonu tik keliems asmenimis rasta normali 25OH-D koncentracija (≥ 75

nmol/l). Neatmetama galimybė, kad dalis šių asmenų rudenį bent po keletą savaitių viešėjo šiltojo klimato šalyse ir galėjo gauti daugiau UV spindulių arba galbūt kai kurie iš jų iki tyrimo pradžios buvo vartoję Vit. D preparatų.

Visiems tiriamiesiems Vit. D atsargos šiltuoju laikotarpiu padidėjo. Tačiau netikėta tai, kad ketvirtadaliui jų nepakako ir rugpjūčio–rugsėjo mėn. Juk kone visi jauni vyrai, neturintys rimtų sveikatos problemų, šiltuoju metų laiku turi daug galimybių papildyti savo Vit. D atsargas – atostogaujant, daugiau laiko praleidžiant gryname ore (sportuojant, dirbant ir pan.) gauti daugiau UV spindulių. Todėl paaiškinti, kodėl kai kuriems tiriamiesiems nustatyta per maža 25OH-D koncentracija, gana sunku. Rezultatams įtakos galėjo turėti tai, kad visi tiriamieji yra Vilniaus ir jo priemiesčių gyventojai. Žinoma, kad labiau urbanizuotų vietovių ore gausu teršalų, gebančių absorbuoti arba atspindėti nemažą dalį UV fotonų; vadinasi, miestiečių odą pasiekia kur kas mažiau UV spindulių negu gyvenančių kaimo vietovėse [60]. Kita vertus, Vit. D kiekio kraujyje svyravimai siejami ne tik su saulėtų dienų skaičiumi, bet ir buvimo saulėje laiku [21]. Kai kurie tyrimo dalyviai nurodė beveik visą vasarą praleidę „darbe“, t. y. beveik ar visiškai neturėję atostogų, mažai laiko praleisdavę gryname ore. Trečia galima priežastis – sąmoningas saulės vengimas ir apsauginių priemonių, kaip antai kremų su UV filtrais, naudojimas, dėl kurių, savaime suprantama, Vit. D sintezė odoje silpnėja.

Atkreiptinas dėmesys, kad tarp normalios kūno masės tiriamųjų netgi šiltuoju sezonu aptikome stokojančių Vit. D. Įprasta manyti, kad Vit. D trūkumo problema aktualiausia nutukusiems ir antsvorio turintiems žmonėms. Mūsų rezultatai byloja, kad Lietuvoje Vit. D stokos rizikos grupei, ypač šaltuoju laikotarpiu, galima priskirti įvairaus KMI vyrus.

Ankstesni tyrimai parodė, kad Vit. D trūkumas arba nepakankamumas gana paplitęs įvairiose amžiaus grupėse ne vienoje šalyje, ypač Rytų ir Vidurio Europos valstybėse [189, 190]. Europoje išimtimis laikytinos Norvegija ir Švedija, šių šalių gyventojų vidutinė 25OH-D koncentracija dažniausiai yra 75 nmol/l arba didesnė; tai siejama su palyginti gausiu žuvies, žuvų taukų ir Vit. D papildų vartojimu [66]. O štai Estijoje, Lietuvai geografiškai artimoje šalyje,

atlikto tyrimo duomenimis, iš 367 žiemą ištirtų 20–75 metų amžiaus asmenų (iš jų 167 vyrai), pakankama 25OH-D koncentracija kraujyje nustatyta tik 3 proc., o vasarą, ištyrus 316 tos pat grupės asmenų, – 87 proc. Iš Vokietijoje tirtų 25–45 metų amžiaus abiejų lyčių asmenų pakankamą 25OH-D koncentraciją kraujyje turėjo mažiau negu 10 proc. tiriamųjų [62]. Kanadoje buvo pakartotinai tiriami 188 sąlyginai sveiki vyresni nei 25 metų asmenys (dauguma – moterys). Laikant, kad „normali“ 25OH-D koncentracija yra bent 80 nmol/l, vasario–kovo mėn. per mažos Vit. D atsargos nustatytos 86 proc., o rugpjūčio–rugsėjo mėn. – net 68 proc. šių tiriamųjų [53]. Tiesa, šiame tyrime dominavo vyresni asmenys – tiek moterų, tiek vyrų vidutinis amžius buvo per 60 metų. Paminėtinas vienas JAV atliktas mokslinis tyrimas [191]. Kovo–balandžio mėn. iširti 156, rugsėjo–spalio mėn. – 142 įvairaus amžiaus žmonės; moterys sudarė daugiau nei pusę visų tiriamųjų. Pavasarį Vit. D trūkumas arba nepakankamumas (25OH-D mažiau nei 75 nmol/l) nustatytas 56,1 proc., rudenį – 20 proc. 18–39 metų amžiaus asmenų. Palyginti su mūsų atradimais, tokie skaičiai – gana įspūdingi, turint galvoje, kad JAV kai kurie maisto produktai, pavyzdžiui, pienas, yra papildomi vitaminu D. Be to, pastarajame tyrime dalyvavo ir Vit. D preparatus vartojantys asmenys, o mūsų tyrimo dalyviai buvo Vit. D papildų nevartojantys vyrai.

Atsižvelgiant į tiriamųjų amžiaus ribas, mūsų tyrimas lygintinas su Lietuvoje I. Gailytės atliktu šaukiamojo amžiaus jaunuolių tyrimu. Iš 262 žiemą tarnybos pradžioje ištirtų vyrų rekomenduojama 25OH-D koncentracija kraujyje (bent 75 nmol/l) buvo nustatyta tik 1 asmeniui (0,4 proc.), nepakankamos Vit. D atsargos – 12 (4,6 proc.), o didžiąjai daliai (95 proc.) nustatytas Vit. D trūkumas. Po vienerių tarnybos metų pakartotinai ištyrus 151 vyrą, gauti dar prastesni aprūpinimo Vit. D rodikliai: nors 2 asmenims (1,3 proc.) nustatytas pakankamas vitamino D kiekis, o 3 asmenims (2,0 proc.) – vitamino D nepakankamumas, net 96,7 proc. vyrų konstatuotas Vit. D trūkumas [19]. Visgi reikia pabrėžti, kad pastarajame tyrime dalyvavo normalaus KMI (vidurkis $23,0 \pm 3,8$ kg/m²) sveiki šauktiniai į kariuomenę, o mūsų tyrimas įtraukė ir antsvorio turinčius ar nutukusius asmenis bei platesnės amžiaus grupės ir įvairių profesijų vyrus,

parinktus atsitiktinai. Todėl manome, kad mūsų tyrimo rezultatai geriau atspindi jaunų Lietuvos vyrų situaciją. Be to, I. Gailytės tyrime šauktiniams 25OH-D koncentracija tirta tik žiemą. Mes kraujo tyrimus atlikome du kartus, dėl to galėjome aptikti, kad jauniems Lietuvos vyrams Vit. D trūkumo problema aktuali ir šiltuoju sezonu.

Gana didelis Vit. D stygiaus paplitimas tarp jaunų sąlyginai sveikų vyrų skatina susimąstyti apie šios problemos reikšmę vyresnio amžiaus Lietuvos gyventojams, ypač sergantiems lėtinėmis ligomis. Žinoma, kad pastarųjų grupių asmenų judrumas dėl įvairių priežasčių dažniausiai sutrikęs. Rečiau pajėgdami išėiti į lauką, jie gauna mažiau UV spindulių. Turint omenyje žemesnę dalies šių asmenų socialinę ir ekonominę padėtį, žinių apie sveiką gyvenseną trūkumą bei nepakankamą Vit. D papildų vartojimą, darytina išvada, kad tokiems asmenims Vit. D stokos rizika kur kas didesnė negu jauniems aktyviems vyrams. Iš dalies dėl to palyginti nedaug yra atlikta mokslinių Vit. D tyrimų išimtinai jauniems vyrams. Dauguma tyrimų atliekama moterims, ypač vyresnio amžiaus. Tai suprantama, nes vyresnėms moterims, ypač stokojančioms Vit. D, padidėja osteoporozės, griuvimų ir kaulų lūžių rizika. Pastarosios būklės tebėra aktuali problema, o jų gydymui tenka nemaža sveikatos priežiūros sektoriaus išlaidų dalis. Šiame kontekste paminėtinas V. Strazdienės atliktas 60 metų ir vyresnių Lietuvos gyventojų, nevartojančių Vit. D papildų, tyrimas. Nustatyta, kad normali vitamino D koncentracija kraujyje (≥ 30 ng/ml) buvo tik 7,9 proc. tirtų vyrų ir 4,9 proc. moterų [20]. Neabejotinai reikia tolesnių įvairaus amžiaus Lietuvos gyventojų mokslinių tyrimų, gvildenančių Vit. D trūkumo paplitimo problematiką.

Apibendrinant galima teigti, kad mūsų atradimai papildė kitose šalyse atliktų tyrimų rezultatus, įrodančius Vit. D stokos problemos aktualumą. Kaip minėta, esant mažesnei nei 75 nmol/l (t. y. mažesnei negu 30 ng/ml) 25OH-D koncentracijai, didėja ne tik ŠK ligų, bet ir infekcinių, odos, nervų sistemos ir kitų ligų rizika. Manome, kad mūsų tyrimo rezultatai gali būti dar vienas argumentas, pagrindžiantis būtinybę jau rudens pabaigoje ne tik vyrams, bet ir visiems Lietuvos gyventojams, pasikonsultavus su gydytoju, pradėti vartoti Vit.

D turinčių preparatų. Tai būtų geriausia išeitis šaltuoju sezonu. Žinoma, kad maiste Vit. D yra labai nedaug, o dirbtiniai UV spinduliuotės šaltiniai (pavyzdžiui, soliariumai) šaltuoju sezonu nerekomenduojami, nes jie siejami su padidėjusia melanomos ir kitų odos ligų rizika.

Kita vertus, būtinas aktyvesnis visuomenės švietimas, aiškinant apie Vit. D reikšmę žmogaus sveikatai. Gydytojai, ypač dirbantys pirminėje grandyje, dažniau turėtų paraginti savo pacientus atlikti 25OH-D koncentracijos kraujyje tyrimą. Juk tai – palyginti nebrangus tyrimas, kuriam reikia įprastu būdu iš venos paimto kraujo. 25OH-D koncentracijos nustatymas galėtų būti įdiegtas į kasdieninę šeimos gydytojo praktiką. Įvertinus kitų šalių, pavyzdžiui, Danijos, patirtį, vertėtų apsvarstyti galimybę kompensuoti šį tyrimą iš PSDF lėšų.

5.2. 25-hidroksi-vitamino D sąsajos su klinikiniais rodikliais

Tyrinėdami 25OH-D sąsajas su tirpiosiomis AM, kartu analizavome ir paties 25OH-D koreliacinių ryšių su įprastais gydytojo praktikoje rodikliais – KMI, arteriniu kraujospūdžiu, lipidų bei gliukozės koncentracija ir kt. – ypatumus. Šaltuoju sezonu nenustatėme reikšmingų 25OH-D koreliacijų nė su vienu kiekybiniu rodikliu. Tačiau nustatėme, kad šiltuoju sezonu 25OH-D koncentracija per didelę kūno masę turinčių vyrų yra reikšmingai mažesnė nei normalios kūno masės vyrų. Šiuo aspektu mūsų atradimai neprieštarauja paplitusiam požiūriui, jog mažesnės Vit. D atsargos būdingos nutukusiems ar antsvorio turintiems asmenims. Pažymėtina, kad gana nedaug iki šiol yra atlikta tyrimų, nagrinėjančių 25OH-D ir kūno masės sąsajas būtent jauniems vyrams, o jų rezultatai nevienareikšmiai. I. Gailytė nustatė teigiamas koreliacijas tarp 25OH-D koncentracijos ir KMI, tačiau beveik visi šio tyrimo dalyviai buvo normalios kūno masės vyrai, o koreliacijos nebuvo statistiškai reikšmingos [19]. Minėtame Estijos tyrime, į kurį buvo įtraukti ir per daug sveriantys asmenys, nustatytos atvirkščios sąsajos: nutukusių asmenų 25OH-D koncentracija buvo reikšmingai mažesnė negu nenutukusių [192]. Panašūs rezultatai gauti kanadiečių tyrime [53]. Jungtinėje Karalystėje buvo tiriama, kaip papildomas Vit. D vartojimas veikia antropometrinius rodiklius bei 25OH-D koncentraciją;

bazinių (prieš skiriant Vit. D preparatų) duomenų analizė neparodė reikšmingų sąsajų tarp 110 tyrime dalyvavusių 20–40 metų vyrų 25OH-D koncentracijos ir tokių rodiklių kaip KMI ir liemens apimtis, nors pagyvenusiems (64 metų ir vyresniems) tyrimo dalyviams vyrams tokių ryšių rasta [193]. Tačiau atvirkštinės sąsajos tarp 25OH-D ir KMI aptiktos tiriant 21–70 metų nutukusius arba antsvorio turinčius asmenis (KMI nuo 28 iki 47) [194] bei 12,5–17,5 metų įvairaus KMI paauglius [195].

Darytina išvada, kad tarp KMI ir 25OH-D sąsajos yra aiškesnės tuomet, kai į tyrimą įtraukiami įvairaus KMI asmenys. Mūsų tyrime daugiau nei pusė tiriamųjų buvo normalios kūno masės. Tuo galima paaiškinti, kodėl nenustatėme aiškių koreliacinių sąsajų tarp 25OH-D ir KMI bendroje grupėje, o tam tikri 25OH-D koncentracijų skirtumai išryškėjo, tik sugrupavus tiriamuosius pagal KMI. Sunkiau paaiškinti, kodėl skirtumų nenustatyta šaltuoju sezonu. Galima manyti, kad vasario–kovo mėnesiais tiek normalų svorį turintiems, tiek per daug sveriantiems asmenims Vit. D rezervas riebaliniame audinyje yra beveik išsekęs, taigi organizmas sugeba palaikyti tik tam tikrą žemą 25OH-D koncentraciją kraujyje, t. y. daug mažesnę už optimaliąją. Šiltuoju sezonu, suintensyvėjus Vit. D sintezei odoje ir kraujyje daugėjant 25OH-D, jo ima gausėti ir riebaliniame audinyje. Pastarojo santykinai daugiau turi nutukę asmenys, taigi pastariems „vėluoja“ 25OH-D koncentracijos kraujyje didėjimas, nes visų pirma Vit. D turi prisipildyti riebalinio audinio „sandėlis“ [60].

Nustatėme silpną 25OH-D sąsajų su kai kuriais kitais klinikiniais rodikliais, kaip antai gliukozės bei trigliceridų koncentracija kraujyje. Tačiau neaptikome reikšmingų koreliacinių ryšių su kitų lipidogramos rodiklių koncentracija, CRP, kraujospūdžiu ar kitais rodikliais. Nevienareikšmiškus rezultatus gavo ir kiti tyrėjai. *M. H. Gannage-Yared* nustatė, kad jaunų (vidutinis amžius – 24 m.) nenutukusių vyrų (n=201) 25OH-D koncentracija reikšmingai koreliavo tik su MTL-Ch ir sistoliniu kraujospūdžiu, bet ne su gliukozės koncentracija [196]. Apibendrinus keliose Europos šalyse vykdyto 20–40 metų asmenų (n=195) tyrimo rezultatus paaiškėjo, kad mažiausių 25OH-D koncentracijų grupės asmenims buvo reikšmingai didesnės TAG koncentracijos

kraujyje bei aukštesnis DKS, o daugelis kitų klinikinių parametru tarp tų grupių nesiskyrė [180]. Verta pabrėžti, kad dauguma didelių imčių tyrimų [197–203] parodė esant stiprių 25OH-D atvirkštinio pobūdžio sąsajų ne tik su KMI, bet ir su SKS, DKS, gliukozės bei MTL-Ch koncentracija, o tiesioginio pobūdžio – su DTL-Ch koncentracija. Tačiau šiuose tyrimuose dalyvavo labai įvairaus amžiaus arba kelių rasių pacientai, todėl tokius rezultatus sunku gretinti su mūsų gautaisiais. Kita vertus, mūsų tyrimo imtis gana nedidelė, dalyviai – iš esmės sveiki vyrai. Tai galėjo būti viena iš priežasčių, kodėl neaptikome statistiškai reikšmingų 25OH-D koreliacijų su kitais rodikliais, kaip antai MTL-Ch.

5.3. Tirpiųjų adhezijos molekulių koncentracijų kitimai ir skirtumai tarp metų

Bendroje imtyje sVCAM-1 ir sICAM-1 koncentracijos šiltuoju sezonu buvo šiek tiek didesnės nei šaltuoju, nors šie skirtumai statistiškai nereikšmingi. Aiškiai ir reikšmingai padidėjo tik sP-SEL koncentracija, o sE-SEL koncentracija bendroje imtyje padidėjo nedaug. Atsižvelgiant į tokius rezultatus, duomenų analizės pradžioje formuluota pirminė išvada, kad tirpiųjų AM – endotelio aktyvacijos biožymenų – koncentracijos šiltuoju sezonu esti didesnės. Tačiau, atlikus išsamią analizę, atsižvelgiant į duomenų rinkimo metus, gavome gana netikėtų atradimų. Visų pirma, reikšmingai skyrėsi sVCAM-1, sICAM-1 ir sP-SEL koncentracijos tarp 2012 m. ir 2013 m. tiriamųjų, ypač šaltuoju sezonu. Netikėti buvo ir nevienodo pobūdžio sVCAM-1 bei sICAM-1 koncentracijų pokyčiai atskirais metais. Šie rezultatai iš esmės nulėmė tolesnį duomenų analizės pobūdį, todėl juos būtina aptarti išsamiau.

Nėra visiškai aišku, kokios priežastys galėjo lemti tokius tAM skirtumus. Manome, kad laboratorinės analizės klaidos mažai tikėtinos. Pirma, visi tAM tyrimai *ELISA* metodu atlikti patyrusių specialistų imunologų tame pačiame laboratorinės diagnostikos centre. Antra, visais atvejais naudoti to paties gamintojo reagentai, kalibracinės kreivės atitiko reikalavimus, o beveik visos gautosios tAM reikšmės pateko į reagentų gamintojo nurodytas referentines normas. Tiesa, buvo keletas išskirtinių tAM koncentracijų reikšmių. Bet, jas

pašalinus, statistinės analizės rezultatai iš esmės nepakito. Būtina pabrėžti, kad visiems tiriamiesiems kraujo ėminiai imti, centrifuguoti ir transportuoti į laboratorinės diagnostikos centrą tokiomis pat sąlygomis.

Pagal klinikinius rodiklius 2012 m. ir 2013 m. tiriamųjų grupės buvo gana panašios. Nors aptikome tam tikrų leukocitų skaičiaus šaltuoju laikotarpiu skirtumų, tuo sunku pagrįsti aptiktus tAM koncentracijų momentinius ir pokyčių skirtumus. Viena vertus, vertinant absoliučiais skaičiais, leukogramų skirtumai gana nedideli. Antra, abejais metais vidutinės leukocitų skaičių reikšmės patenka į laboratorijos normines ribas. Trečia, tiek 2013 m., tiek 2012 m. tiriamųjų vidutiniai leukocitų skaičiai pakito vienodai, t. y. padidėjo, o sVCAM-1 ir sICAM-1 pokyčiai buvo nevienodos krypties. Pastaruoju argumentu galima beveik paneigti ir galimybę, kad tokiems svyravimams reikšmingą įtaką galėjo turėti kokie nors žymūs genetiniai skirtumai tarp 2012 m. ir 2013 m. grupių.

Tokie netikėti sVCAM-1 ir sICAM-1, iš dalies ir s-SEL rezultatai skatino ieškoti sąsajų su nežinomais parametrais, kurie gali kisti laikui bėgant, bet mūsų tyrimo metu pakito nebūtinai griežtai „sezoniškai“ ir vienoda kryptimi abejais metais. Šiuo aspektu 25OH-D koncentracija, deja, nepriskirtina tokiems parametrams, nes 25OH-D koncentracijos kraujyje kitimas asmenims, nevartojantiems Vit. D papildų, visų pirma siejamas su Saulės UV spindulių intensyvumo kaita. O Saulės UV spindulių kiekio svyravimai tokiose šalyse kaip Lietuva iš esmės yra aiškus sezoninis reiškinys: vidutiniškai šaltuoju sezonu UV spinduliuotė visuomet silpnesnė negu šiltuoju. Nenuostabu, kad ir 2012 m., ir 2013 m. tiriamųjų vidutinė 25OH-D koncentracija pakito vienoda kryptimi – buvo didesnė šiltuoju sezonu.

Netikėtus sVCAM-1 bei sICAM-1 rezultatus iš dalies paaiškintų galimi sąryšiai su kitais kintančiais aplinkos veiksniais, kaip antai ŽMA. Taip manyti paskatino kelios priežastys. Visų pirma, buvo gana aiškūs ŽMA svyravimai tarp atskirų sezonų duomenų rinkimo dienomis [175]. Antra, statistinė analizė parodė esant ŽMA sąsajų tiek su tAM momentinėmis koncentracijomis, tiek su pastarųjų kitimais; maža to, kai kurios sąsajos išliko reikšmingos, netgi atsižvelgus į šalutinius veiksnius. Trečia, kaip minėta, mokslinė literatūra

pateikia gausių įrodymų apie ŽMA sąsajas su ŠK bei kitų organizmo sistemų veiklos rodikliais, sergamumu ir mirštamumu nuo įvairių ligų. Ketvirta, esama duomenų apie tikėtinus ŽML netiesioginio poveikio AM apykaitai mechanizmus, kaip antai NFκB aktyvumui ir NO gamybai ląstelėse [142, 150]. Penkta, dauguma šaltinių nurodo, kad tokių tAM kaip sVCAM-1, sICAM-1, sE-SEL bei P-SEL koncentracijos kraujyje pusėjimo trukmė yra tik kelios valandos [204–207]. Logiška teigti, kad konkrečiam asmeniui išmatuota tAM koncentracija kraujo serume galėjo būti paveikta būtent kraujo ėminių ėmimo dieną buvusio ŽMA, kurį atspindi *Ap* indeksas.

Savaime suprantama, tai – tik prielaidos, paremtos statistine duomenų analize ir kitų autorių anksčiau atliktų tyrimų apie ŽMA sąsajas su įvairiais žmogaus sveikatos parametrais duomenimis. Juolab atskleisti tikslūs sąveikos mechanizmus nebuvo mūsų tyrimo tikslas. Pavirtinti ar paneigti mūsų spėjimus galėtų ateities moksliniai tyrimai. Pavyzdžiui, tuos pat asmenis tiriant bent 4 kartus per metus ir analizuojant ŽMA bei tAM koncentracijų svyravimų sąsajas.

Nustatėme ir tirpiojo P-SEL koncentracijos tiesioginio pobūdžio sąsają su ŽMA. Tačiau sP-SEL padidėjo abejais tyrimo metais, o vidutinis ŽMA, turint galvoje atskirų metų sezonus, pakito nevienodomis kryptimis. Tai paskatino pasidomėti, su kokiais kitais sezoniškai kintančiais rodikliais galimos tirpiųjų AM sąsajos. Pavyzdžiui, abejų metų tiriamųjų fizinis aktyvumas šiltuoju sezonu buvo didesnis. Remiantis mūsų duomenimis taikytais regresinės analizės modeliais, galima teigti, kad fizinis aktyvumas susijęs su tAM koncentracijomis. Įrodyta, kad sportuojant ar užsiimant kita fizine veikla, uždegimas silpnėja [176, 208], o aterosklerozės progresavimas sulėtėja [187]. Be to, sportuojant stiprėja vadinamasis šlyties stresas (angl. *shear stress*) kraujagyslėse, mažiau gaminama uždegimui palankių citokinų, laisvųjų radikalų bei oksiduotų MTL; dėl to ED rizika mažėja, o kai kurių AM, pavyzdžiui, ICAM-1, genų raiška slopinama [209]. Visgi ne visi eksperimentiniai tyrimai patvirtino, kad fiziniai pratimai reikšmingai keičia tirpiųjų AM koncentraciją kraujyje [176, 187, 210]. Kai kurių autorių teigimu, šiuo aspektu fizinis aktyvumas kur kas veiksmingesnis esti ligoniams, o ne sveikiems žmonėms. Kitais duomenimis, jaunų sveikų žmonių

endotelį gali reikšmingai paveikti tik intensyvus fizinis krūvis [211–213]. Paminėtinas klinikinis tyrimas, nustatęs sezoninius sICAM-1 ir sP-SEL svyravimus. Ištyrus 123 kelio darbininkus (amžius nuo 19 iki 61 m.), aptikta, kad vidutinės abiejų tAM koncentracijos buvo reikšmingai didesnės balandžio–gegužės mėn., palyginti su rugsėjo–spalio mėn. [169]. Tyrimo autorių manymu, tokius pokyčius greičiausiai nulėmė fizinio aktyvumo pokyčiai, nes šiltuoju laikotarpiu tie asmenys įprastai dirba kur kas sunkiau negu šaltuoju, pavyzdžiui, tiesia (asfaltuoja) naujus kelius. Apie kitų sezoniškai kintančių veiksnių, kaip antai Vit. D atsargų, galimą poveikį šie autoriai, deja, neužsimena. Mūsų tyrimo dalyviai – jauni sąlyginai sveiki vyrai. Kitas aspektas – vyrų fizinio aktyvumo lygmuo buvo įvertinamas, neskirstant jo į sunkų, vidutinį ir lengvą. Tai paaiškintų, kodėl, sugrupavus tiriamuosius pagal tai, kaip pakito jų fizinio aktyvumo kategorija, reikšmingų skirtumų tarp visų 4 AM koncentracijų pokyčių neaptikome. Todėl abejotina, kad fizinio aktyvumo kitimai galėjo turėti pagrindinę įtaką mūsų aptiktiems sP-SEL sezoniniams kitimams.

Kitas aspektas – UVA spinduliuotės intensyvumo sezoninė kaita. Žinoma, kad UVA spinduliai skatina NO gamybą nepriklausomai nuo UVB poveikio [36]. Todėl, pagausėjus NO, gali mažėti periferinis (ypač odos kraujagyslių) pasipriešinimas ir sumažėti AKS [17]. Teoriškai dėl šiltuoju laikotarpiu sustiprėjančio palankaus NO poveikio endoteliumi galėtų kisti AM raiška, taigi ir tirpiųjų formų gamybos mastai. Tačiau NO – trumpai gyvuojanti molekulė. Mažai tikėtina, kad NO kiekio odoje kitimas galėtų turėti reikšmingą sisteminių ir – pabrėžtina – ilgalaikį poveikį kraujagyslėms, kurį atspindėtų AM tirpiųjų formų kiekio pokyčiai.

Kai kurie mokslininkai, remdamiesi klinikinių tyrimų bei bandymų su gyvūnais rezultatais, teigia, kad egzistuoja tam tikros lauko temperatūros ir endotelio aktyvumo sąsajos [8], nes lauko temperatūros kaita gali veikti kūno paviršiaus temperatūros kitimus, o šie – kraujagyslių funkcijos pokyčius. Lietuvoje, nepaisant visuotinio atšilimo sukeltų padarinių, tebėra aiški sezoninė orų kaita. Tačiau labai abejotina, kad lauko temperatūros svyravimais būtų galima paaiškinti tokio biožymens kaip sP-SEL kitimus. Teisingesnis yra

priešingas požiūris, jog panašios sąsajos mažai tikėtinos. Šiuolaikinis žmogus didesnę laiko dalį, ypač šaltuoju sezonu, įprastai praleidžia ne lauke, o patalpose, kur palaikoma daugmaž pastovi oro temperatūra. Be to, šaltuoju sezonu būnant lauke, įprasta dėvėti šiltus drabužius. Taigi žmogaus kūno temperatūra iš esmės nepriklauso nuo lauko temperatūros [18]. Be to, nustatytas aiškus sergamumo kai kuriais ŠK sindromais sezoninis kitimas „šiltesnio“ klimato šalyse, pavyzdžiui, Australijoje, kurioms nebūdingi tokie ryškūs sezoniniai oro temperatūrų skirtumai kaip Lietuvoje [36]. Tokie atradimai skatina abejoti stiprių aplinkos (lauko) temperatūros ir kai kurių parametru, pavyzdžiui, uždegimo žymenų bei adhezijos molekulių, sąsajų galimybe.

Reikia paminėti, kad dėl Saulės spindulių poveikio, be vitamino D₃, odoje pasigamina ir kitų fotoproduktų, kaip antai tachisterolis ir lumisterolis. Nėra iki galo aiškus jų vaidmuo organizmui [17, 36]. Įprastai manoma, kad šie junginiai biologiškai neaktyvūs. Tačiau egzistuoja galimybė, kad, būdami panašios struktūros kaip D₃ vitaminas, tie junginiai gali pasižymėti panašiu į Vit. D, o galbūt – priešingu poveikiu [17, 32]. 25OH-D koncentracija kraujyje neatspindi ir nebūtinai koreliuoja su kitų fotoproduktų gamybos odoje intensyvumu. Iš dalies tai paaiškintų, kodėl aptikome ne itin tvirtas 25OH-D ir kai kurių tAM sąsajas. Arba – kodėl klinikiniuose–eksperimentiniuose Vit. D preparatų tyrimuose ne visuomet gaunami laukiami rezultatai. Dėmesio verta mintis, jog vieni patys Vit. D papildai nebūtinai turės tokį pat poveikį organizmui kaip natūrali Saulės šviesa [17].

Vidutinė tirpiojo E-SEL koncentracija skaitine verte ir 2012 m., ir 2013 m. vyrams pakito labai nežymiai. Kaip minėta, E-SEL yra specifiškiausias ED biožymuo iš 4 tirtųjų AM. Atsižvelgiant vien tik į nežymius sE-SEL svyravimus, peršasi mintis, kad endotelio aktyvacijos lygmuo tarp sezonų iš esmės nesiskiria. Tiksliau, sunku vienareikšmiškai įvertinti endotelio aktyvumo kitimo pobūdį. Tačiau pabrėžiama, kad klinikiniuose tyrimuose gana sudėtinga aptikti reikšmingus sE-SEL pokyčius: netgi esant stipriam uždegiminiam atsakui, sE-SEL koncentracijos nuokrypiai (absoliučia verte) dažniausiai būna labai maži [116]. Mūsų tyrime kitų 3 tirtųjų tAM koncentracijų pokyčiai buvo kur kas

ryškesni. Reikia pritarti minčiai, kad kelių biožymenų matavimai yra geresnis mokslininko pasirinkimas negu vieno biožymens, kaip antai sE-SEL, nustatymas [132]. Iš tiesų, kelių biožymenų tyrimai gali suteikti daugiau informacijos apie endotelį ir jo veiklą [116].

Neaišku, kokie molekuliniai mechanizmai lėmė priešingos krypties sVCAM-1 ir sICAM-1 koncentracijos pokyčius: 2012 m. šiltuoju sezonu sVCAM-1 koncentracija buvo mažesnė negu šaltuoju, o štai sICAM-1 – atvirkščiai. VCAM-1 ir ICAM-1 yra funkciškai giminingos molekulės. Pavyzdžiui, daugelis citokinų turi vienodą poveikį abiejų AM raiškai – ją arba skatina (pavyzdžiui, IL-1), arba slopina (pavyzdžiui, IL-10). Kaip minėta, įvairūs rizikos veiksniai gali veikti citokinų ir kitų kraujagysles veikiančių medžiagų gamybą. Iš pirmo žvilgsnio, pasikeitus „bendrojo“ ŠK rizikos veiksnio poveikiui, tikėtinas vienodo pobūdžio abiejų šių AM genų raiškos kitimas, lydimas analogiško tirpiųjų AM formų pokyčio. Juk daugelis mokslinių tyrimų parodė, kad ir padidėjusi sICAM-1, ir padidėjusi sVCAM-1 koncentracija kraujyje liudija esant didesnę ŠK ligų riziką, kylančią dėl vieno ar kito rizikos veiksnio poveikio [7, 97, 99, 115].

Kai kurių autorių teigimu, nevienodo pobūdžio giminingų AM, kaip antai ICAM-1 ir VCAM-1, ekspresiją gali lemti tam tikri AM transkripcijos lygmens skirtumai, kurie palyginti mažai tyrinėti. Pavyzdžiui, dviejų AM genų promotoriai turi NFκB prijungiančias sritis, tačiau vienos promotorius gali prijungti ir kitokį transkripcijos aktyvatorių, ko nesugeba antrosios AM promotorius [166]. Taigi dėl tam tikro dirgiklio poveikio sustiprėjus pirmosios AM raiškai, tačiau iš esmės nepakitus antrosios AM raiškai bei proteolizę vykdančių fermentų aktyvumui, pagausės tik pirmosios AM tirpiųjų formų.

Tikėtini ir kiti mechanizmai, kiek galint pagrindžiantys sVCAM-1 ir sICAM-1 kitimų priešingą pobūdį. Gali būti, kad egzistuoja stiprūs AM proteolizę (atpalaidavimą) lemiantys veiksniai, kurie nebūtinai yra tie patys netgi „giminingoms“ AM. Kai kurie tyrimai su ląstelių kultūromis parodė, kad ICAM-1 ir VCAM-1 raiškos intensyvumas nebūtinai vienodai koreliuoja su atitinkamos tirpiosios formos koncentracija terpėje: pavyzdžiui, padidėja abiejų

AM raiška (randamas atitinkamos mRNR pagausėjimas), tačiau terpėje reikšmingai pagausėja tik vienos AM tirpiųjų formų [116, 122, 214, 215]. Pasak šių autorių, tirpiųjų AM koncentracijų svyravimams lemiamos reikšmės gali turėti ne tik geno raiškos (AM sintezės) kitimas, bet ir AM „nukirpimo“ greitis, pavyzdžiui, kintant proteolizę vykdančio fermento ADAM17 ekspresijai. Be to, AM kiekis ląstelės paviršiuje galbūt reguliuojamas ne tik proteolizės, bet ir vadinamosios internalizacijos (dar nėra tinkamo lietuviško šio termino atitikmens) reiškiniais: dalis AM molekulių, esančių paviršiuje, ne „nukerpamos“, o „sugražinamos“ į ląstelės vidų [116]. Todėl tirpiosios AM formos koncentracija ne visuomet atspindi tos AM kiekį ląstelių paviršiuje ir tikrąjį AM gamybos mastą. Vienas 2 tipo CD sergančiųjų tyrimas nustatė: 2 m. vartojant atorvastatiną, padidėjo sICAM-1 ir sVCAM-1 koncentracija, tačiau ŠK ligų rizika – atvirkščiai – sumažėjo [216]; autorių manymu, tikėtina, kad statinai palankiai veikia galbūt ir paskatindami šių AM „nuvalymą“ nuo kraujagyslių endotelio. Kitas tyrimas parodė, kad trombolizė, taikoma gydant miokardo infarktą, susijusi su žymiu sP-SEL koncentracijos padidėjimu pirmosiomis gydymo valandomis; manoma, kad šis padidėjimas įvyksta būtent dėl gydant sustiprėjusio P-SEL „nuvalymo“ nuo ląstelių, visų pirma – trombocitų [217, 218]. Kitaip tariant, ŠK sistemai palankios ne tik tokios priemonės, kurios slopina „žalingųjų“ (pavyzdžiui, AM) molekulių ekspresiją, bet ir tos, kurios geba proteolizę paveikti norima linkme. O AM tirpiųjų formų pagausėjimas nebūtinai reiškia AM padidėjusią raišką. Tai tiesiog gali rodyti esant suintensyvėjusią konkrečios AM proteolizę. Tęsiant šią mintį, manytina, kad sICAM-1 bei sVCAM-1 koncentracija kraujyje ne visada yra tiesioginis ED bei endotelio aktyvinimo rodiklis, bent jau jauniems asmenims.

Galimas atvejis, kad tas pats veiksnys slopina vienos rūšies AM raišką, bet iš esmės neatsiliepia jos proteolizei, o kitos rūšies AM raiškos beveik neveikia, bet skatina pastarosios „nuvalymą“. Tuomet pirmosios AM tirpiųjų formų mažėja (nes proteolizės fermentas turi mažiau substrato), bet gausėja antrosios AM tirpiųjų formų. Rezultatas: nepaisant priešingos krypties tirpiųjų AM kiekio kraujyje kitimų, ląstelės (-ių) paviršiuje tiek vienos, tiek kitos rūšies

AM molekulių kiekis sumažėja; tai mažina leukocitų adhezijos ir uždegimo riziką. Šis mechanizmas galbūt galėtų paaiškinti 2012 m. stebėtą priešingą sVCAM-1 ir sICAM-1 kitimų kryptį.

5.4. Tirpiųjų adhezijos molekulių sąsajos su 25-hidroksi-vitaminu D ir kitais parametrais

Kaip minėta, gausu svarių įrodymų, kad Vit. D pasižymi įvairialypiu palankiu poveikiu ŠK sistemai. Tuo remdamiesi, kėlėme hipotezę, kad didesnės 25OH-D koncentracijos turėtų sietis su mažesnėmis tAM koncentracijomis; o gausėjant Vit. D atsargoms, tAM koncentracijos turėtų mažėti. Žinoma, kad endotelio ląstelės pačios gali gaminti kalcitriolį iš 25OH-D. Jeigu Vit. D pajėgus mažinti endotelio disfunkciją ir aktyvaciją, turėtų mažėti AM – endotelio aktyvacijos biožymenų – raiška, tuo pačiu ir tirpiųjų AM gamyba bei koncentracija kraujyje serume. Todėl sąryšių tarp 25OH-D ir tAM paieška buvo bene svarbiausias ir įdomiausias šio mokslinio tyrimo uždavinys.

Nustatėme gana stiprių 25OH-D sąsajų su sVCAM-1, kurios išliko statistiškai reikšmingos, netgi atsižvelgus į šalutinius veiksnius, pavyzdžiui, KMI bei lipidų rodiklius. Reikia pažymėti, kad beveik visos 25OH-D sąsajos su sVCAM-1 koncentracija buvo atvirkštinio pobūdžio. Taigi mūsų hipotezė iš dalies pasitvirtino. Galima manyti, kad kalcitriolis, pasigaminęs endotelijoje, gali reguliuoti sVCAM-1 kiekį, slopinančiai veikdamas VCAM-1 ekspresiją. Tikėtina, kad tai įrodo palankų Vit. D poveikį endoteliui, mažinant ED, uždegimo ir ŠK ligų riziką. Be abejo, tokius teiginius papildomai pagrįstų sVCAM-1 koncentracijos svyravimų, atvirkštinių 25OH-D kitimų atžvilgiu, radimas. Deja, tai nustatyta tik 2012 m. vyrams. Bendroje imtyje tokių aiškiai „atvirkštinių“ sVCAM-1 kitimų nepastebėta. Galbūt tai lėmė kitų stiprių veiksnių, kaip antai ŽMA, poveikis VCAM-1 metabolizmui.

Nustatėme 25OH-D sąsajų ir su sP-SEL, tačiau jos buvo tiesioginio, o ne atvirkštinio pobūdžio. Be to, tik 2012 m. šaltuoju sezonu šios sąsajos buvo statistiškai reikšmingos. Kitaip tariant, didesnes 25OH-D koncentracijas turintiems vyrams buvo būdingos ir didesnės sP-SEL koncentracijos. Tokie

atradimai tarsi prieštarautų iškeltai hipotezei apie atvirkštinio pobūdžio 25OH-D ir tAM sąsajas. Tiesa, reikšmingų sąsajų šiltuoju sezonu bei tarp 25OH-D ir sP-SEL pokyčių (tarpsezoninių skirtumų) nebuvo rasta. Todėl gana sunku diskutuoti apie galimus priežastinius sP-SEL ryšius su Vit. D. Galima daryti prielaidą, kad 25OH-D koncentracijos augimas gali paskatinti sP-SEL gausėjimą, nes abejais tyrimo metais vidutinė sP-SEL koncentracija, kaip ir 25OH-D koncentracija, kito vienodai: šiltuoju sezonu buvo kur kas didesnė negu šaltuoju. Tiesa, mažai tikėtina, kad kalcitriolis *per se* skatintų P-SEL geno raišką. Juk tuomet labai pagausėtų P-SEL molekulių ląstelių paviršiuje, stiprėtų leukocitų adhezijos, uždegimo ir trombotinių komplikacijų rizika [218]. Tai prieštarautų vyraujančiam požiūriui, kad Vit. D tokių komplikacijų riziką mažina [17]. Manome, kad kalcitriolis galbūt gali daryti įtaką sP-SEL koncentracijai, veikdamas P-SEL „nukirpimą“, t. y. jį skatindamas, arba paskatinti tiesioginę tirpiosios P-SEL formos sintezę, t. y. alternatyvųjį splaisingą. Verta paminėti, kad *in vitro* tyrimai iš tiesų parodė, kad kalcitriolis geba reguliuoti kai kurių ADAM šeimos fermentų ir jų slopiklių (TIMP) raišką arba aktyvumą [122, 214, 219-223]. Vadinasi, yra galimas bent jau netiesioginis Vit. D poveikis kai kurių AM proteolizei, o ne tik jų genų raiškai. Tiesa, turint omenyje P-SEL kilmę, svarstyti, kokioms ląstelėms aptariamieji mechanizmai būtų svarbesni – ar endotelio ląstelėms, ar trombocitams. Pasak kai kurių autorių, sP-SEL koncentracija laikytina labiau trombocitų, o ne endotelio aktyvumo rodikliu [12, 120].

Tikėtina, kad ateities moksliniai tyrimai padės paaiškinti nevienodo pobūdžio Vit. D sąsajas su atskirų rūšių adhezijos molekulėmis. Pavyzdžiui, galima būtų įvertinti AM ekspresiją pačiose kraujotakos ląstelėse, kaip antai cirkuliuojančiose endotelio ląstelėse arba trombocituose, ir palyginti ją su atitinkamų tirpiųjų tAM bei 25OH-D koncentracija kraujo serume. Dar geriau, jeigu šie tyrimo veiksmai būtų atliekami keliskart per metus. Tai padėtų atskleisti, ar pakinta AM kiekis būtent ląstelių paviršiuje ir kaip tai susiję, pavyzdžiui, su 25OH-D koncentracijos kitimais. Neabejotinai reikia naujų

tyrimų su ląstelių (pavyzdžiui, žmogaus endotelio) kultūromis, gvildenančių įvairius kalcitriolio poveikio tAM gamybai aspektus.

Sunku vienareikšmiškai vertinti 25OH-D ryšius su kitomis dviem adhezijos molekulėmis – sICAM-1 bei sE-SEL. Antai momentinė atskirų sezonų analizė atkleidė esant reikšmingų atvirkštinio pobūdžio sICAM-1 ir 25OH-D sąsajų, tuo tarpu sICAM-1 pokyčio ir 25OH-D pokyčio koreliaciniai ryšiai buvo tiesioginiai. Kur kas reikšmingesnėmis reiktų laikyti tiesiogines sICAM-1 koreliacijas su kitais parametrais, pavyzdžiui, su monocitų skaičiumi kraujyje, CRB ir rūkymu. Panašias sąsajas su CRB arba rūkymu aptiko ir kiti mokslininkai [126, 137, 138, 169]. Tokie dėsniumai gana paprastai paaiškinami: rūkant susidarančios medžiagos yra tiesioginis endotelio ląstelių dirgiklis, o CRB ir (arba) MON skaičiaus padidėjimas paprastai liudija esant sustiprėjusį uždegimo procesą, kurio pasekmė, kaip žinia, yra pagausėjusi ICAM-1 gamyba. Be to, patys MON išskiria įvairius endotelį aktyvinančius citokinus. Neatmestina galimybė, kad, kraujyje gausėjant tokių ląstelių kaip MON, ypač kartu didėjant jų funkciniam aktyvumui, MON patys tampa svarbiu sICAM-1 šaltiniu.

Tirpiojo E-SEL koncentracija, be tiesioginių sąsajų su CRB ir rūkymu, gana stipriai koreliavo su antropometriniais rodikliais, kaip antai KMI, KNI ar JUS. Tai bylotų apie tiesiogines riebalinio audinio kiekio bei ED sąsajas, nes daugelis klinikinių tyrimų nustatė reikšmingas koreliacijas tarp sE-SEL koncentracijos ir KMI bei JUS [103, 126, 224].

Reikia paminėti, kad radome reikšmingų atvirkštinių sVCAM-1 korelacijų su BCh koncentracija ir tiesioginių sICAM-1 bei TAG sąsajų. Tirtųjų AM sąsajos su kitais lipidogramos rodikliais buvo gana nežymios ir nepastovios. Kiti autoriai aptiko reikšmingas sVCAM-1 ir sICAM-1 koreliacijas su MTL-Ch bei TAG koncentracija, bet ne su BCh koncentracija [108, 182]; tirpiajam P-SEL yra rasta reikšmingų tiesioginių sąsajų su BCh, MTL-Ch, TAG ir atvirkštinių su DTL-Ch [126, 225]. Tačiau pastaruosiuose tyrimuose dalyvavo labai įvairaus amžiaus asmenys, palyginti su mūsų tirtaisiais. Tai iš dalies paaiškintų, kodėl kitų mokslininkų rezultatai skyrėsi nuo mūsų.

Atkreiptinas dėmesys, kad tirpiosioms AM būdingos gana plačios reikšmių variacijos tarp skirtingų asmenų ar net tam pačiam asmeniui, o tai gali apsunkinti sąsajų su kitais rodikliais paiešką momentinių tyrimų metu [226]. Kita vertus, tirpiųjų AM atpalaidavimo nuo ląstelės paviršiaus procesą, galbūt ir AM ekspresiją, svariai gali paveikti kai kurie genetiniai faktoriai, į kuriuos retai atsižvelgiama moksliniuose AM tyrimuose, kaip antai kraujo grupių antigenai [179, 224, 226–235]. Kai kurių autorių manymu, ABO kraujo grupės antigenų poveikis adhezijos molekulių apykaitai iš dalies paaiškintų sergamumo kai kuriomis ŠK ligomis skirtumus tarp skirtingą kraujo grupę turinčių asmenų. Į mūsų tiriamųjų grupę neabejotinai pateko įvairių kraujo grupių asmenys. Tai iš dalies irgi paaiškintų, kodėl kai kurios aptiktos tAM sąsajos su kitais rodikliais buvo silpnos ir statistiškai nereikšmingos.

Atskirai būtina aptarti galimą tokių hormonų kaip PTH bei kraujo $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ vaidmenį. Kaip žinoma, PTH gali veikti endotelio ląsteles, taigi ir AM apykaitą. Iš tiesų, pasak pavienių autorių, klinikiuose tyrimuose, vertinančiuose kraujo 25OH-D sąsajas su įvairiais parametrais, reikėtų atsižvelgti į tokių rodiklių kaip PTH, Ca ir fosfatai koncentraciją kraujyje [236]. Kita vertus, į endotelio ląsteles gali patekti ir jose su VDR sąveikauti tam tikras kraujyje esančio, t. y. inkstuose pasigaminusio, $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ kiekis. Mūsų tyrime minėti rodikliai nebuvo nustatomi. Galbūt tokių faktorių kaip PTH ir $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ koncentracijų skirtumai tarp atskirų tyrimo dalyvių galėjo turėti reikšmės AM sąsajoms su 25OH-D ar kitais rodikliais. Visgi manytina, kad bent jau šaltuoju sezonu vargiai tikėtina buvus žymių $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$, o ypač – PTH koncentracijų skirtumų tarp tyrimo dalyvių. Seniai žinoma, kad, stokojant Vit. D, PTH koncentracija linkusi didėti (antrinis hiperparatiroidizmas); PTH skatina $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ gamybą inkstuose, taigi $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ koncentracija kraujyje taip pat dažniausiai padidėja. Vieno mokslinio tyrimo metu nustatyta, kad vasario–kovo mėn. $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ koncentracija buvo reikšmingai didesnė negu rugpjūčio–rugsėjo mėn. [53]. Logiška manyti, kad $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ ir (arba) PTH koncentracijos kraujyje svyravimai gali iš dalies lemti tAM koncentracijų pokyčius. Bet tai vis tiek nepaaiškintų, kodėl sVCAM-1 ir sICAM-1 kitimai

2012 m. buvo priešingo pobūdžio negu 2013 m. Vargiai tikėtina, kad vidutinių PTH bei $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ koncentracijų skirtumai tarp šiltojo ir šaltojo sezonų 2012 m. vyrams būtų priešingi negu 2013 m. vyrams.

Kaip minėta, planuojant tyrimą, nebuvo numatyta analizuoti tirpiųjų AM ir tokių veiksnių kaip ŽMA sąsajų. Netikėti tyrimo rezultatai, kurių nebuvo galima aiškiai pagrįsti tiesiogiai matuotais rodikliais bei šių rodiklių pokyčiais, vertė ieškoti nežinomų sąveikų su kitais veiksniais. Iš tiesų aptikome gana aiškių tiesioginių ŽMA sąsajų su sVCAM-1 ir sP-SEL bei atvirkštinio pobūdžio – su sICAM-1. Reikšmingų sąsajų buvimas, savaime suprantama, nėra pakankamas argumentas formuluoti galutinei išvadai apie priežastinį ryšį tarp ŽMA bei kai kurių AM. Galima spėti, kad tokie ryšiai iš tiesų egzistuoja, o juos paneigti būtų gana sunku. Kitaip sakant, manytina, kad, stiprėjant Žemės magnetiniam laukui, sVCAM-1 bei sP-SEL koncentracija linkusi didėti, o sICAM-1 koncentracija – mažėti. Nėra aiškūs tokios tikėtinos sąveikos molekuliniai mechanizmai. Įmanoma, kad ŽML kažkokiu būdu paskatina sVCAM-1 bei sP-SEL ekspresiją, o galbūt – tik didina šių AM proteolizę. Galbūt ŽML slopina sICAM-1 raišką, o gal – mažina jos „nukirpimą“ nuo ląstelių. Galimas daiktas, kad tokioms molekulėms kaip VCAM-1 ir ICAM-1 Žemės magnetinio lauko poveikis yra kur kas stipresnis negu Vit. D, tai paaiškintų, kodėl sVCAM-1 ir sICAM-1 pokyčiai labiau „atspindėjo“ ŽMA kitimą negu 25OH-D pokytį. Be abejo, visi sąveikos tarp ŽML ir AM klausimai – ateities tyrimų objektas. Tačiau, įrodžius tokių sąveikų buvimą, galima būtų formuluoti rekomendaciją, jog būsimuose moksliniuose tyrimuose, gvildenančiuose AM apykaitos klausimus, reikėtų atsižvelgti į ŽMA kaip į svarbų šalutinį veiksni.

5.5. Silpnosios mokslinio tyrimo pusės

Be abejo, viena iš silpnųjų mūsų tyrimo vietų yra ta, kad netyrėme moterų. Todėl šio tyrimo rezultatus ekstrapoliuoti mišriai populiacijai būtų sudėtinga, nors literatūroje yra užuominų, kad, pavyzdžiui, Vit. D poveikis endoteliui tarp lyčių iš esmės nesiskiria [237]. Bet, įtraukiant ir moteris, tektų atsižvelgti į tokio reprodukcinio amžiaus (20–39 metų) moterų fiziologinius

kitimus, nes įrodyta, kad endotelio funkcija ir jo išskiriamų medžiagų kiekis (tikėtina, ir AM raiška bei tAM gamyba) kinta priklausomai nuo ovuliacinio ciklo fazės [238]. Todėl moterims kraujo mėginius rekomenduojama imti ankstyvoje folikulinėje fazėje [239]. Tačiau, jeigu į tyrimą įtrauktos moters menstruacijų ciklas sutriktų, moteris pastotų arba pradėtų vartoti kontraceptikus, gali kilti problemų, pavyzdžiui, lyginant dviejų etapų duomenis, nes jie neabejotinai būtų veikiami papildomų šalutinių veiksnių (pavyzdžiui, hormonų apykaitos pokyčių). Įvertinti pastarųjų poveikį, neatliekant papildomų tyrimų, yra pakankamai keblu.

Kita vertus, vyrų gyvenšana buvo vertinama, naudojant paprastą apklausos metodą. Todėl, matyt, nepakankamai išsamiai įvertinti kai kurie jų gyvenšenos ypatumai. Pavyzdžiui, buvo vertinama fizinio aktyvumo trukmė per savaitę, tačiau neatsižvelgta į fizinio krūvio intensyvumą. Netaikėme faktinės mitybos tyrimo metodų, todėl sunku detaliai analizuoti maitinimosi įpročius. Matyt, todėl beveik neaptikome reikšmingų gyvenšenos rodiklių sąsajų su tAM koncentracijomis, nors tokių esama [125]. Norėtume pabrėžti, kad detalus gyvenimo būdo ypatumų ir tAM koncentracijų sąryšių vertinimas nebuvo esminis šio mokslinio tyrimo uždavinys. Pritartume nuomonei, kad, tyrinėjant tokio pobūdžio sąsajas, naudotini kur kas išsamesni gyvenšenos tyrimo metodai.

Išsamiai neanalizuoti tiriamųjų įpročiai, galintys lemti UV spinduliuotės poveikio konkrečiam asmeniui trukmę bei stiprumą. Pavyzdžiui, nebuvo renkami duomenys apie atostogų trukmę ir vietą, apsauginių priemonių nuo saulės naudojimą, naudojimąsi soliariumų paslaugomis ir pan. Todėl gana sunku paaiškinti, kodėl dalies tiriamųjų Vit. D atsargos buvo nepakankamos ir šiltuoju laikotarpiu, bei pateikti konkrečias rekomendacijas dėl jauniems sąlyginai sveikiems vyrams tinkamiausių priemonių Vit. D atsargoms pagerinti.

Dėl mažo tiriamųjų skaičiaus mūsų atliktame tyrime tik dalis nustatytų sąsajų buvo statistiškai reikšmingos. Manytina, kad apskaičiuotasis imties tūris pakankamas tirti sVCAM-1 ir 25OH-D koreliaciniams ryšiams, tačiau per mažas, norint aptikti reikšmingų kitų, pavyzdžiui, 25OH-D ir sE-SEL, sąsajų.

Dar vienas svarbus aspektas – tie patys asmenys buvo tiriami tik du kartus per metus. Todėl galima diskutuoti apie momentines sezoninių rodiklių sąsajas ir rodiklių skirtumus tarp 2 priešingų sezonų, t. y. pokyčius. Tačiau šio tyrimo struktūra neleidžia detaliau atskleisti rodiklių svyravimų per metus; tokiam tikslui reikėtų išsamesnio mokslinio tyrimo, pavyzdžiui, tiriant tuos pačius asmenis 4 kartus per metus, t. y. 4 sezonus. Deja, toks tyrimas pareikalautų kur kas daugiau išteklių. Kitas dalykas – atskirais tyrimo metais buvo tirti ne tie patys asmenys. Netgi darant prielaidą, kad reikšmingų genetinių ar kitokių skirtumų tarp pirmųjų ir antrųjų metų tiriamųjų nebuvo, rezultatai būtų kur kas vertingesni, jeigu abejais metais tyrimo dalyviai būtų buvę tie patys. Todėl mūsų suformuluotos prielaidos apie tikėtinas Žemės magnetinio lauko ir adhezijos molekulių sąveikas visgi yra labiau spekuliacinio pobūdžio. Nepaisant to, pavyko aptikti svarių įrodymų dėl 25OH-D ir tAM koncentracijų sąsajų. Manome, kad mūsų rezultatai galėtų tapti tam tikromis ateities mokslinių tyrimų gairėmis.

6. IŠVADOS

1. Jaunų sąlyginai sveikų vyrų vitamino D koncentracijai kraujo serume būdingas aiškus sezoniškumas: vidutinė 25-hidroksi-vitamino D koncentracija šiltuoju sezonu, palyginti su šaltuoju, beveik 2 kartus didesnė. Daugiau nei trečdaliui jaunų sąlyginai sveikų vyrų per mažos vitamino D atsargos nustatytos abiem sezonais.
2. Jauniems sąlyginai sveikiems vyrams nustatyti tirpiojo P-selektino koncentracijos kraujyje sezoniniai skirtumai: vidutinė tirpiojo P-selektino koncentracija šiltuoju sezonu, palyginti su šaltuoju, yra reikšmingai didesnė.
3. Tirpiųjų kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulės-1, tarpląstelinės adhezijos molekulės-1 ir E-selektino koncentracijų kraujo serume pokyčiams nėra būdingas aiškios krypties sezoniškumas: pirmųjų tyrimo metų vyrų šių trijų molekulių koncentracijų kitimų pobūdis reikšmingai skyrėsi nuo antrųjų tyrimo metų vyrų.
4. Nustatytos reikšmingos sezoninės 25-hidroksi-vitamino D koncentracijos kraujyje sąsajos su dviejų tirpiųjų adhezijos molekulių koncentracija kraujyje: atvirkštinio pobūdžio – su tirpiaja kraujagyslių ląstelių adhezijos molekule-1 šiltuoju sezonu ir tiesioginės – su tirpiuoju P-selektinu šaltuoju sezonu.
5. Rūkantiems vyrams nustatyta didesnė tirpiojo E-selektino bei tirpiosios tarpląstelinės adhezijos molekulės-1 koncentracija, o atsvorį ir nutukimą atspindintys antropometriniai rodikliai teigiamai koreliavo su tirpiojo E-selektino koncentracija. C reaktyviojo baltymo pagausėjimas susijęs su didesnėmis abiejų šių tirpiųjų adhezijos molekulių koncentracijomis.

7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Jauniems vyrams patartina bent šaltuoju metų laiku išsitiirti 25-hidroksi-vitamino D koncentraciją kraujyje. Esant sumažėjusioms vitamino D atsargoms, būtina jas papildyti, vartojant vitamino D preparatų.
2. 25-hidroksi-vitamino D koncentracijos nustatymo kraujyje tyrimą tikslinga įdiegti į šeimos gydytojų praktiką.
3. Aktyviau informuoti visuomenę apie vitamino D reikšmę sveikatai ir apie vitamino D trūkumo prevencijos galimybes.
4. Parengti metodines vitamino D trūkumo diagnostikos, gydymo bei profilaktikos Lietuvoje rekomendacijas.

8. MOKSLINIŲ TYRIMŲ PERSPEKTYVOS

1. Būtina tęsti mokslinius tyrimus apie vitamino D trūkumo įvairaus amžiaus Lietuvos vyrų ir moterų grupėse paplitimą.
2. Reikia tyrimų, gvildenančių adhezijos molekulių kiekio periferinio kraujo ląstelių, pavyzdžiui, cirkuliuojančių endotelio ląstelių bei trombocitų, paviršiuje sezoninius svyravimus ir šių kitimų sąsajas su 25-hidroksi-vitamino D koncentracijos svyravimu. Tinkamas sprendimas yra kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulę-1 ir P-selektiną, kaip ląstelių aktyvinimo biožymenis, pasirinkti tokio tyrimo objektu, nes šioms molekulėms nustatytos stipriausios sąsajos su 25-hidroksi-vitaminu D.
3. Moksliniuose tyrimuose, nagrinėjančiuose tirpiųjų adhezijos molekulių sąsajas su vitamino D apykaitos rodikliais, būtina atsižvelgti į reikšmingas kitų širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių, kaip antai antsvorio / nutukimo rodikliai, rūkymas ir C reaktyvusis baltymas, sąveikas su tirpiosiomis adhezijos molekulėms.
4. Būtinai kryptingi moksliniai, ypač – ilgalaikiai dinaminiai, Žemės magnetinio aktyvumo ir tirpiųjų endotelio adhezijos molekulių sąsajų tyrimai.

9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Chitalia N, Recio-Mayoral A, Kaski JC and Banerjee D. Vitamin D deficiency and endothelial dysfunction in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Atherosclerosis* 2012;220(1):265-8.
2. Muscogiuri G, Sorice GP, Ajjan R, Mezza T, Pilz S, Prioretta A, et al. Can vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22(2):81-7.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
4. Brannon P. Key questions in vitamin D research. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012;72(Suppl 243):154-62.
5. Kupferschmidt K. Uncertain verdict as vitamin D goes on trial. *Science* 2012;337(6101):1476-8.
6. Butt M, Dwivedi G, Blann A, Khair O and Lip GY. Endothelial dysfunction: methods of assessment & implications for cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des* 2010;16(31):3442-54.
7. van Bussel BC, Schouten F, Henry RM, Schalkwijk CG, de Boer MR, Ferreira I, et al. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation are associated with greater arterial stiffness over a 6-year period. *Hypertension* 2011;58(4):588-95.
8. Widlansky ME, Vita JA, Keyes MJ, Larson MG, Hamburg NM, Levy D, et al. Relation of season and temperature to endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in subjects without clinical evidence of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2007;100(3):518-23.
9. Rostand SG. Ultraviolet Light May Contribute to Geographic and Racial Blood Pressure Differences. *Hypertension* 1997;30(2):150-6.

10. Boulay F, Berthier F, Sisteron O, Gendreike Y and Gibelin P. Seasonal variation in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France. *Circulation* 1999;100(3):280-6.
11. Golias C, Batistatou A, Bablekos G, Charalabopoulos A, Peschos D, Mitsopoulos P, et al. Physiology and pathophysiology of selectins, integrins, and IgSF cell adhesion molecules focusing on inflammation. A paradigm model on infectious endocarditis. *Cell Commun Adhes* 2011;18(3):19-32.
12. Blann AD. Soluble P-selectin: the next step. *Thromb Res* 2014;133(1):3-4.
13. Brewer LC, Michos ED and Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets* 2011;12(1):54-60.
14. Lawson C and Wolf S. ICAM-1 signaling in endothelial cells. *Pharmacol Rep* 2009;61(1):22-32.
15. Stoupel E. The effect of geomagnetic activity on cardiovascular parameters. *Biomed Pharmacother* 2002;56 Suppl 2(0):247s-56s.
16. Stoupel E, Abramson E, Israelevich P, Sulkes J and Harell D. Dynamics of serum C-reactive protein (CRP) level and cosmophysical activity. *Eur J Intern Med* 2007;18(2):124-8.
17. Al Mheid I, Patel RS, Tangpricha V and Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *Eur Heart J* 2013;34(48):3691-8.
18. Modesti PA, Morabito M, Massetti L, Rapi S, Orlandini S, Mancia G, et al. Seasonal blood pressure changes: an independent relationship with temperature and daylight hours. *Hypertension* 2013;61(4):908-14.
19. Gailytė I. Jaunų sveikų vyrų vitamino D koncentracijos, kūno sandaros, endokrininės ir psichologinės būklės bei gyvenimo kokybės sąsajos: daktaro disertacija. Kaunas: LSMU; 2013.
20. Strazdienė V. Senyvo amžiaus žmonių vitamino D, kaulų mineralų tankio ir fizinio pajėgumo sąsajos bei VDR geno BsmI polimorfizmo ryšys su

- sunkia pomenopauzine osteoporoze: daktaro disertacija. Vilnius: VU; 2013.
21. Zabulienė L, Barakauskas S, Urbonienė J ir Stukas R. Miesto abiturienčių vitamino D kiekis. *Visuomenės sveikata 2013*(priedas Nr. 1):108-15.
 22. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Deboer IH and Chertow GM. Vitamin D deficiency and frailty in older Americans. *J Intern Med* 2010;268(2):171-80.
 23. Reddy Vanga S, Good M, Howard PA and Vacek JL. Role of vitamin D in cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2010;106(6):798-805.
 24. Zhang R and Naughton DP. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutr J* 2010;9:65.
 25. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
 26. Adams JS and Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):471-8.
 27. Borges MC, Martini LA and Rogero MM. Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases. *Nutrition* 2011;27(4):399-404.
 28. Maruotti N and Cantatore FP. Vitamin D and the immune system. *J Rheumatol* 2010;37(3):491-5.
 29. Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G and Boissier MC. Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine* 2010;77(6):552-7.
 30. Hu P, Xuan Q, Hu B, Lu L, Wang J and Qin YH. Fibroblast growth factor-23 helps explain the biphasic cardiovascular effects of vitamin D in chronic kidney disease. *Int J Biol Sci* 2012;8(5):663-71.
 31. Adams JS and Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* 2012;523(1):95-102.
 32. Rojas-Rivera J, De La Piedra C, Ramos A, Ortiz A and Egido J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(9):2850-65.

33. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1689S-96S.
34. de Boer RA. Vitamin D and cardiovascular disease: a jack of all trades? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011;12(2):123-4.
35. Reddy KK and Gilchrest BA. What is all this commotion about vitamin D? *J Invest Dermatol* 2010;130(2):321-6.
36. Juzeniene A, Brekke P, Dahlback A, Andersson-Engels S, Reichrath J, Moan K, et al. Solar radiation and human health. *Rep Prog Phys* 2011;74(6):066-701.
37. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):381-400.
38. Muldowney S and Kiely M. Vitamin D and cardiometabolic health: a review of the evidence. *Nutr Res Rev* 2011;24(1):1-20.
39. Heaney RP. Assessing vitamin D status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14(5):440-4.
40. Bell DS. Protean manifestations of vitamin D deficiency, part 3: association with cardiovascular disease and disorders of the central and peripheral nervous systems. *South Med J* 2011;104(5):340-4.
41. Meems LM, van der Harst P, van Gilst WH and de Boer RA. Vitamin D biology in heart failure: molecular mechanisms and systematic review. *Curr Drug Targets* 2011;12(1):29-41.
42. Muller DN, Kleinewietfeld M and Kvakan H. Vitamin D review. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011;12(2):125-8.
43. Motiwala SR and Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20(4):345-53.
44. Silver DS. Calcium and vitamin D controversies. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37(3):351-63.
45. O'Keefe JH, Carter MD and Lavie CJ. Primary and secondary prevention of cardiovascular diseases: a practical evidence-based approach. *Mayo Clin Proc* 2009;84(8):741-57.

46. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E and Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009;6(10):621-30.
47. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17(7):517-24.
48. Macdonald HM, Mavroeidi A, Reid DM and Fraser WD. Sunlight or diet: what is the answer for providing sufficient vitamin D in the U.K.? *Br J Dermatol* 2010;163(2):434-5.
49. Perez-Lopez FR, Chedraui P and Fernandez-Alonso AM. Vitamin D and aging: beyond calcium and bone metabolism. *Maturitas* 2011;69(1):27-36.
50. Vieth R, Bischoff-Ferrari H and Boucher BJ. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):649-50.
51. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T and Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18-28.
52. Bell DS. Protean manifestations of vitamin D deficiency, part 1: the epidemic of deficiency. *South Med J* 2011;104(5):331-4.
53. Rucker D, Allan JA, Fick GH and Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *CMAJ* 2002;166(12):1517-24.
54. Maxwell CS and Wood RJ. Update on vitamin D and type 2 diabetes. *Nutr Rev* 2011;69(5):291-5.
55. Krishnan AV and Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011;51(1):311-36.
56. Valstybinis aplinkos sveikatos centras. Suaugusių Lietuvos gyventojų faktiškos mitybos bei mitybos ir gyvensenos įpročių tyrimas. Žiūrėta:

2014-01-31. Prieiga per internetą:
[http://www.smlpc.lt/media/file/Skyriu info/Mityba ir fizinis aktyvumas/Mityba/Suaugusiųjų mityba.pdf](http://www.smlpc.lt/media/file/Skyriu_info/Mityba_ir_fizinis_aktyvumas/Mityba/Suaugusiųjų_mityba.pdf).

57. Gueli N, Verrusio W, Linguanti A, Di Maio F, Martinez A, Marigliano B, et al. Vitamin D: drug of the future. A new therapeutic approach. *Archives of gerontology and geriatrics* 2011;54(1):222-7.
58. Bleizgys A ir Šapoka V. Vitamino D nepakankamumas – širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnys. *Laboratorinė medicina* 2012;14(1):40-7.
59. Grant WB, Juzeniene A and Moan JE. Review Article: Health benefit of increased serum 25(OH)D levels from oral intake and ultraviolet-B irradiance in the Nordic countries. *Scand J Public Health* 2011;39(1):70-8.
60. Foss YJ. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Med Hypotheses* 2009;72(3):314-21.
61. Diffey BL. Is casual exposure to summer sunlight effective at maintaining adequate vitamin D status? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26(4):172-6.
62. Zittermann A. The estimated benefits of vitamin D for Germany. *Mol Nutr Food Res* 2010;54(8):1164-71.
63. Hollis BW. Short-term and long-term consequences and concerns regarding valid assessment of vitamin D deficiency: comparison of recent food supplementation and clinical guidance reports. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14(6):598-604.
64. Lavie CJ, Lee JH and Milani RV. Vitamin D and cardiovascular disease will it live up to its hype? *J Am Coll Cardiol* 2011;58(15):1547-56.
65. Hypponen E and Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):860-8.
66. Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K, et al. A global representation of vitamin D status in healthy

- populations: reply to comment by Saadi. *Arch Osteoporos* 2013;8(1-2):122.
67. Agarwal M, Phan A, Willix R, Jr., Barber M and Schwarz ER. Is vitamin D deficiency associated with heart failure? A review of current evidence. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011;16(3-4):354-63.
 68. Rostand SG. Vitamin D, blood pressure, and African Americans: toward a unifying hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(9):1697-703.
 69. Liao JK. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J Clin Invest* 2013;123(2):540-1.
 70. Baz-Hecht M and Goldfine AB. The impact of vitamin D deficiency on diabetes and cardiovascular risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(2):113-9.
 71. Koli K and Keski-Oja J. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ and its analogues down-regulate cell invasion-associated proteases in cultured malignant cells. *Cell Growth Differ* 2000;11(4):221-9.
 72. Bell DS. Protean manifestations of vitamin D deficiency, part 2: deficiency and its association with autoimmune disease, cancer, infection, asthma, dermatopathies, insulin resistance, and type 2 diabetes. *South Med J* 2011;104(5):335-9.
 73. Juzeniene A, Ma LW, Kwitniewski M, Polev GA, Lagunova Z, Dahlback A, et al. The seasonality of pandemic and non-pandemic influenzas: the roles of solar radiation and vitamin D. *Int J Infect Dis* 2010;14(12):e1099-105.
 74. Willem CTJ. Hypertension: an autoimmune disease? *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2011;34(4):443-4.
 75. Jorde R and Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011;50(4):303-12.

76. Friedman TC. Vitamin D supplementation to prevent the progression of prediabetes to diabetes: getting closer to a recommendation. *Transl Res* 2011;158(5):273-5.
77. Wang L, Manson JE, Song Y and Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010;152(5):315-23.
78. Gupta A and Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis* 2011;215(1):23-9.
79. Valina-Toth AL, Lai Z, Yoo W, Abou-Samra A, Gadegbeku CA and Flack JM. Relationship of vitamin D and parathyroid hormone with obesity and body composition in African Americans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(5):595-603.
80. Gouveri E, Papanas N, Hatzitolios AI and Maltezos E. Hypovitaminosis D and peripheral arterial disease: emerging link beyond cardiovascular risk factors. *Eur J Intern Med* 2012;23(8):674-81.
81. Ngo DT, Sverdlov AL, McNeil JJ and Horowitz JD. Does vitamin D modulate asymmetric dimethylarginine and C-reactive protein concentrations? *Am J Med* 2010;123(4):335-41.
82. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, Riesen SC, Heppelmann MS, Ambrisko TD, et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol Endocrinol* 2014;28(1):53-64.
83. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(10):4023-30.
84. Dong J, Wong SL, Lau CW, Lee HK, Ng CF, Zhang L, et al. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress. *Eur Heart J* 2012;33(23):2980-90.
85. Uberti F, Lattuada D, Morsanuto V, Nava U, Bolis G, Vacca G, et al. Vitamin D protects human endothelial cells from oxidative stress through

- the autophagic and survival pathways. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):1367-74.
86. Predmore BL, Lefer DJ and Gojon G. Hydrogen sulfide in biochemistry and medicine. *Antioxid Redox Signal* 2012;17(1):119-40.
 87. Jain SK, Manna P, Micinski D, Lieblong BJ, Kahlon G, Morehead L, et al. In African American type 2 diabetic patients, is vitamin D deficiency associated with lower blood levels of hydrogen sulfide and cyclic adenosine monophosphate, and elevated oxidative stress? *Antioxid Redox Signal* 2013;18(10):1154-8.
 88. Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F, Florentin M and Karagiannis A. Vitamin D and cardiovascular disease: a novel agent for reducing cardiovascular risk? *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8(5):720-30.
 89. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC and Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011;29(4):636-45.
 90. Feneis JF and Arora RR. Role of vitamin D in blood pressure homeostasis. *Am J Ther* 2010;17(6):e221-9.
 91. Grandi NC, Breitling LP and Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med* 2010;51(3-4):228-33.
 92. Zittermann A, Schleithoff SS and Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *British Journal of Nutrition* 2005;94(4):483-92.
 93. Grant WB and Boucher BJ. Requirements for Vitamin D across the life span. *Biol Res Nurs* 2011;13(2):120-33.
 94. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J and Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med* 2008;264(6):599-609.

95. Nakano T, Cheng YF, Lai CY, Hsu LW, Chang YC, Deng JY, et al. Impact of artificial sunlight therapy on the progress of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *J Hepatol* 2011;55(2):415-25.
96. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci* 2013;9(10):1057-69.
97. Ribeiro F AA, Teixeira M, Ribeiro V, Duarte JA, Oliveira J. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness. *Rev Port Cardiol* 2009;28(10):1121-51.
98. Garalienė V. Svarbiausi endotelio disfunkcijos determinantai [The main determinants of endothelial dysfunction]. *Medicina (Kaunas)* 2006;42(5):362-69. Lithuanian.
99. Freestone B, Krishnamoorthy S and Lip GY. Assessment of endothelial dysfunction. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8(4):557-71.
100. Huffman KM, Pieper CF, Kraus VB, Kraus WE, Fillenbaum GG and Cohen HJ. Relations of a marker of endothelial activation (s-VCAM) to function and mortality in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66(12):1369-75.
101. Jarašiūnienė D ir Šimaitis A. Oksidacinis stresas ir endotelio disfunkcija. *Medicina (Kaunas)* 2003;39(12):1151-7.
102. Esper RJ, Vilarino JO, Machado RA and Paragano A. Endothelial dysfunction in normal and abnormal glucose metabolism. *Adv Cardiol* 2008;45:17-43.
103. Roldan V, Marin F, Lip GY and Blann AD. Soluble E-selectin in cardiovascular disease and its risk factors. A review of the literature. *Thromb Haemost* 2003;90(6):1007-20.
104. Taddei S, Nami R, Bruno RM, Quatrini I and Nuti R. Hypertension, left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *Heart Fail Rev* 2011;16(6):615-20.
105. Cook-Mills JM, Marchese ME and Abdala-Valencia H. Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease: regulation

- by reactive oxygen species and antioxidants. *Antioxid Redox Signal* 2011;15(6):1607-38.
106. Tamler R. Diabetes, obesity, and erectile dysfunction. *Gend Med* 2009;6 Suppl 1:4-16.
 107. Seals DR, Jablonski KL and Donato AJ. Aging and vascular endothelial function in humans. *Clin Sci (Lond)* 2011;120(9):357-75.
 108. Lundman P, Eriksson MJ, Silveira A, Hansson LO, Pernow J, Ericsson CG, et al. Relation of hypertriglyceridemia to plasma concentrations of biochemical markers of inflammation and endothelial activation (C-reactive protein, interleukin-6, soluble adhesion molecules, von Willebrand factor, and endothelin-1). *Am J Cardiol* 2003;91(9):1128-31.
 109. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113(19):2335-62.
 110. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(3):89-95.
 111. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18(6):775-89.
 112. Biasucci LM and Cardillo MT. Biomarkers of inflammation and endothelial function: the holy grail of experimental and clinical medicine? *Vascul Pharmacol* 2012;56(1-2):26-8.
 113. Jarvisalo MJ, Juonala M and Raitakari OT. Assessment of inflammatory markers and endothelial function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9(5):547-52.
 114. Lietuvos biochemikų draugija. Biochemijos terminų žodynas (lietuvių-anglų k.). Žiūrėta: 2014-04-05. Prieiga per internetą: http://www.bchi.lt/LBD/index.php?id=4_2_1.
 115. Scott IA. Evaluating cardiovascular risk assessment for asymptomatic people. *BMJ* 2009;338:a2844.

116. Videm V and Albrigtsen M. Soluble ICAM-1 and VCAM-1 as markers of endothelial activation. *Scand J Immunol* 2008;67(5):523-31.
117. Ribeiro F, Alves AJ, Teixeira M, Ribeiro V, Duarte JA and Oliveira J. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness. *Rev Port Cardiol* 2009;28(10):1121-51.
118. Jubeli E, Moine L, Vergnaud-Gauduchon J and Barratt G. E-selectin as a target for drug delivery and molecular imaging. *J Control Release* 2012;158(2):194-206.
119. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med* 2003;9(6):263-8.
120. Woollard KJ and Chin-Dusting J. Therapeutic targeting of p-selectin in atherosclerosis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2007;6(1):69-74.
121. Scheller J, Chalaris A, Garbers C and Rose-John S. ADAM17: a molecular switch to control inflammation and tissue regeneration. *Trends Immunol* 2011;32(8):380-7.
122. Newby AC. Studying mechanisms underlying shedding of endothelial membrane proteins could help patients at risk for myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2005;67(1):4-5.
123. Abe Y, El-Masri B, Kimball KT, Pownall H, Reilly CF, Osmundsen K, et al. Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(5):723-31.
124. Sung BH, Kim SH, Yeo MG, Kim JK and Song WK. Human soluble E-selectin immunoadhesin inhibits leukemic monocyte adhesion to endothelial cells. *Cell Biochem Funct* 2007;25(5):585-9.
125. Witkowska AM and Borawska MH. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): an overview. *Eur Cytokine Netw* 2004;15(2):91-8.
126. Demerath E, Towne B, Blangero J and Siervogel RM. The relationship of soluble ICAM-1, VCAM-1, P-selectin and E-selectin to cardiovascular

- disease risk factors in healthy men and women. *Ann Hum Biol* 2001;28(6):664-78.
127. Eisenhardt SU, Thiele JR, Bannasch H, Stark GB and Peter K. C-reactive protein: How conformational changes influence inflammatory properties. *Cell Cycle* 2009;8(23):3885-92.
 128. Grad E, Pachino RM and Danenberg HD. Endothelial C-reactive protein increases platelet adhesion under flow conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301(3):H730-6.
 129. El-Mesallamy HO, Hamdy NM, Salman TM and Ibrahim SM. Adiponectin and sE-selectin concentrations in relation to inflammation in obese type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *Angiology* 2012;63(2):96-102.
 130. Sandoo A, van Zanten JJ, Metsios GS, Carroll D and Kitas GD. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J* 2010;4:302-12.
 131. Ho JA, Jou AF, Wu LC and Hsu SL. Development of an immunopredictor for the evaluation of the risk of cardiovascular diseases based on the level of soluble P-selectin. *Methods* 2012;56(2):223-9.
 132. Hellemons ME, Kerschbaum J, Bakker SJ, Neuwirt H, Mayer B, Mayer G, et al. Validity of biomarkers predicting onset or progression of nephropathy in patients with Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2012;29(5):567-77.
 133. Howe HS, Kong KO, Thong BY, Law WG, Chia FL, Lian TY, et al. Urine sVCAM-1 and sICAM-1 levels are elevated in lupus nephritis. *Int J Rheum Dis* 2012;15(1):13-6.
 134. Wang F, Xing T, Wang N and Liu L. Clinical significance of plasma CD146 and P-selectin in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Cytokine* 2012;57(1):127-9.
 135. Genc H, Dogru T, Tapan S, Tasci I, Bozoglu E, Gok M, et al. Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin and von Willebrand factor levels in

- subjects with prediabetes: the impact of metabolic syndrome. *Clin Biochem* 2012;45(1-2):92-5.
136. Laucevičius A, Nemickas R ir Pertrulionienė Ž. Klinikinės kardiologijos pagrindai: mokomoji priemonė. Vilnius: UAB „Vaistų žinios“; 2008.
 137. Prugger C, Luc G, Haas B, Morange PE, Ferrieres J, Amouyel P, et al. Multiple biomarkers for the prediction of ischemic stroke: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(3):659-66.
 138. Bagdonaitė L, Laucevičius A, Kučinskienė Z, Petrulionienė Ž and Dženkevičiūtė V. Increase of Soluble and Leukocyte Surface Adhesion Molecules and Cytokines in Patients with Coronary Heart Disease. *Acta Med Lit* 2001;8(1):77-80.
 139. Balčiūnas M. Kardiovaskulinių komplikacijų sąsajos su endotelio pažeidimo žymenimis po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijų: daktaro disertacija. Vilnius: VU; 2009.
 140. Čypienė A, Gerčiukaitė N, Aidietienė S, Stropuvienė S, Rugienė R, Miltinienė D, et al. Tarpląstelinių (sICAM-1) ir kraujagyslių (sVCAM-1) tirpių adhezijos molekulių svarba kardiovaskuliniams įvykiams sergant reumatinėmis ligomis. *Laboratorinė medicina* 2012;14(4):183-8.
 141. Grigas J. Kas kuria Žemės magnetinį lauką ir keičia jos polius? *Mokslas ir gyvenimas* 2009(6):8-9.
 142. Zaporozhan V and Ponomarenko A. Mechanisms of geomagnetic field influence on gene expression using influenza as a model system: basics of physical epidemiology. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7(3):938-65.
 143. Stoupel E and Shimshoni M. Hospital cardiovascular deaths and total distribution of deaths in 180 consecutive months with different cosmic physical activity: a correlative study (1974-1988). *Int J Biometeorol* 1991;35(1):6-9.
 144. Stoupel E, Kalediene R, Petrauskiene J, Starkuviene S, Abramson E, Israelevich P, et al. Clinical cosmobiology: distribution of deaths during

- 180 months and cosmophysical activity. The Lithuanian study, 1990-2004. The role of cosmic rays. *Medicina (Kaunas)* 2007;43(10):824-31.
145. Joselyn JA. Geomagnetic activity forecasting: The state of the art. *Rev Geophys* 1995;33(3):384-5.
146. BioInitiative Working Group. BioInitiative Report. Žiūrėta: 2014-03-19. Prieiga per internetą: <http://www.bioinitiative.org>.
147. Stoupel EG. Gene functional dynamics: environment as a trigger? *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2014;25(2):139-42.
148. Delle Monache S, Alessandro R, Iorio R, Gualtieri G and Colonna R. Extremely low frequency electromagnetic fields (ELF-EMFs) induce in vitro angiogenesis process in human endothelial cells. *Bioelectromagnetics* 2008;29(8):640-8.
149. Frahm J, Lantow M, Lupke M, Weiss DG and Simko M. Alteration in cellular functions in mouse macrophages after exposure to 50 Hz magnetic fields. *J Cell Biochem* 2006;99(1):168-77.
150. Yamshanov VA and Koshelevskii VK. Influence of circadian rhythms of the geomagnetic field and cosmic background radiation on nitric oxide generation in the human body. *Adv Gerontol* 2013;3(2):100-3.
151. Stoupel E and Arber N. The effect of geomagnetic activity on leukocytes adhesiveness and aggregation. *Eur J Int Med* 1993;4:1-4.
152. Stoupel E, Joshua H and Lahav J. Human blood coagulation and geomagnetic activity. *Eur J Int Med* 1996;7:217-20.
153. Stoupel EG, Abramson E, Gabbay U and Pick AI. Relationship between immunoglobulin levels and extremes of solar activity. *Int J Biometeorol* 1995;38(2):89-91.
154. Stoupel E, Keret R, Assa S, Kaufman H, Shimshoni M and Laron Z. Secretion of growth hormone, prolactin and corticosteroids during different levels of geomagnetic activity. *Neuroendocrinol Lett* 1983;5:365-8.
155. Stoupel E, Abramson E, Drungiliene D, Martinkenas A, Sulkes J and Zhemaityte D. Klaipeda Cardiovascular Emergency Aid Services

- Correlate With 10 Cosmo-Physical Parameters by Time of Occurrence. *J Clin Basic Cardiol* 2002;5(3):225-7.
156. Stoupel E, Israelevich P, Petrauskiene J, Kalediene R, Abramson E, Gabbay U, et al. Cosmic rays activity and monthly number of deaths: a correlative study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2002;13(1):23-32.
 157. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(2):186-92.
 158. Chitalia N, Ismail T, Tooth L, Boa F, Hampson G, Goldsmith D, et al. Impact of vitamin d supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients. *PLoS One* 2014;9(3):e91363.
 159. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, Walker AE and Seals DR. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension* 2011;57(1):63-9.
 160. Razzaque MS. The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. *Kidney Int* 2011;79(7):708-14.
 161. Weinreich T, Wuthrich RP, Booy C and Binswanger U. Suppression of ICAM-1 Expression in Renal Proximal Tubular Cells by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃. *Kidney Blood Press Res* 2001;24(2):92-8.
 162. Kreft B, Brzoska S, Doehn C, Daha MR, Van Der Woude FJ and Sack K. 1,25-dihydroxycholecalciferol enhances the expression of MHC class II antigens and intercellular adhesion molecule-1 by human renal tubular epithelial cells. *J Urol* 1996;155(4):1448-53.
 163. Martinesi M, Bruni S, Stio M and Treves C. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced adhesion molecule expression in endothelial cells. *Cell Biol Int* 2006;30(4):365-75.
 164. Si-Feng C. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ decreased ICAM-1 and ELAM-1 expressions on pulmonary microvascular endothelial cells and neutrophil motivation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;52(1):67-70.

165. Suzuki Y, Ichiyama T, Ohsaki A, Hasegawa S, Shiraishi M and Furukawa S. Anti-inflammatory effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) in human coronary arterial endothelial cells: Implication for the treatment of Kawasaki disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009;113(1-2):134-8.
166. Kudo K, Hasegawa S, Suzuki Y, Hirano R, Wakiguchi H, Kittaka S, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits vascular cellular adhesion molecule-1 expression and interleukin-8 production in human coronary arterial endothelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012;132(3-5):290-4.
167. Danoiu S, Danoiu M, Danciulescu-Miulescu R and Margina D, editors. Evaluation of Serum Intercellular Adhesion Molecule 1 in Patient With Metabolic Syndrome and Vitamin D Deficiency. *Proceedings of the World Medical Conference*; 2010.
168. Harald D, Stefan P, Hubert S, Wilfried R, Ursula S, Britta W, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Archives of Internal Medicine* 2008;168(12):1340-9.
169. Ellingsen DG, Ulvestad B, Andersson L and Barregard L. Pneumoproteins and inflammatory biomarkers in asphalt pavers. *Biomarkers* 2010;15(6):498-507.
170. Webb AR, Kift R, Durkin MT, O'Brien SJ, Vail A, Berry JL, et al. The role of sunlight exposure in determining the vitamin D status of the U.K. white adult population. *Br J Dermatol* 2010;163(5):1050-5.
171. Laktasic-Zerjavic N, Korsic M, Crncevic-Orlic Z, Kovac Z, Polasek O and Soldo-Juresa D. Vitamin D status, dependence on age, and seasonal variations in the concentration of vitamin D in Croatian postmenopausal women initially screened for osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2010;29(8):861-7.
172. Karhapaa P, Pihlajamaki J, Porsti I, Kastarinen M, Mustonen J, Niemela O, et al. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-

- dihydroxy-vitamin D with dyslipidaemias. *J Intern Med* 2010;268(6):604-10.
173. Machin D, Campbell M, Tan S and Tan S. in *Sample Size Tables for Clinical Studies*, 3rd edition. 2009. Blackwell Science: Oxford. 153-7.
174. Tutkuvienė J. *Vaikų augimo ir brendimo vertinimas*. Vilnius: UAB „Meralas“; 1995.
175. GeoForschungsZentrum Potsdam. *Indices of Global Geomagnetic Activity*. Žiūrėta: 2014-01-31. Prieiga per internetą: <ftp://ftp.gfz-potsdam.de/pub/home/obs/kp-ap/tab/>.
176. Karch I, Olszowska M, Tomkiewicz Pajak L, Drapisz S, Luszczak J and Podolec P. The effect of physical activity on serum levels of selected biomarkers of atherosclerosis. *Kardiol Pol* 2013;71(1):55-60.
177. WHO. *A guide for population-based approaches to increasing levels of physical activity (2007)*. Žiūrėta: 2011-04-27. Prieiga per internetą: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/PA-promotionguide-2007.pdf>.
178. Sampaio RR, Ladeia AM, Meneses RB, Lima Mde L and Guimaraes AC. C-reactive protein is not correlated with endothelial dysfunction in overweight and obese women. *J Clin Med Res* 2013;5(4):294-9.
179. Raman K, Chong M, Akhtar-Danesh GG, D'Mello M, Hasso R, Ross S, et al. Genetic markers of inflammation and their role in cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2013;29(1):67-74.
180. Muldowney S, Lucey AJ, Paschos G, Martinez JA, Bandarra N, Thorsdottir I, et al. Relationships between vitamin D status and cardio-metabolic risk factors in young European adults. *Ann Nutr Metab* 2011;58(2):85-93.
181. Abbott Laboratories. Žiūrėta: 2014-04-05. Prieiga per internetą: <http://www.abbott.com>.
182. Calan M, Calan O, Gonen MS, Bilgir F, Kebapcilar L, Kulac E, et al. Examination of adhesion molecules, homocysteine and hs-CRP in patients with polygenic hypercholesterolemia and isolated hypertriglyceridemia. *Intern Med* 2011;50(15):1529-35.

183. Murphy AJ and Woollard KJ. High-density lipoprotein: a potent inhibitor of inflammation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37(7):710-8.
184. Connelly PW, Petrasovits A, Stachenko S, MacLean DR, Little JA and Chockalingam A. Prevalence of high plasma triglyceride combined with low HDL-C levels and its association with smoking, hypertension, obesity, diabetes, sedentariness and LDL-C levels in the Canadian population. Canadian Heart Health Surveys Research Group. *Can J Cardiol* 1999;15(4):428-33.
185. Cordero A, Andres E, Ordonez B, Leon M, Laclaustra M, Grima A, et al. Usefulness of triglycerides-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio for predicting the first coronary event in men. *Am J Cardiol* 2009;104(10):1393-7.
186. Petrulionienė Ž. Koronarinė širdies liga. Rizikos veiksniai, klinikiniai simptomai ir gydymas. Vilnius: UAB „Vaistų žinios“; 2010.
187. Swardfager W, Herrmann N, Cornish S, Mazereeuw G, Marzolini S, Sham L, et al. Exercise intervention and inflammatory markers in coronary artery disease: a meta-analysis. *Am Heart J* 2012;163(4):666-76 e1-3.
188. R&D Systems. Žiūrėta: 2014-04-05. Prieiga per internetą: <http://www.rndsystems.com/>.
189. van Schoor NM and Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(4):671-80.
190. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3-5):620-5.
191. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC and Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *The American Journal of Medicine* 2002;112(8):659-62.
192. Kull M, Jr., Kallikorm R, Tamm A and Lember M. Seasonal variance of 25-(OH) vitamin D in the general population of Estonia, a Northern European country. *BMC Public Health* 2009;9:22.

193. Forsythe LK, Livingstone MB, Barnes MS, Horigan G, McSorley EM, Bonham MP, et al. Effect of adiposity on vitamin D status and the 25-hydroxycholecalciferol response to supplementation in healthy young and older Irish adults. *Br J Nutr* 2012;107(1):126-34.
194. Jorde R, Sneve M, Torjesen PA, Figenschau Y, Goransson LG and Omdal R. No effect of supplementation with cholecalciferol on cytokines and markers of inflammation in overweight and obese subjects. *Cytokine* 2010;50(2):175-80.
195. Gonzalez-Gross M, Valtuena J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M, Kersting M, et al. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr* 2012;107(5):755-64.
196. Gannage-Yared MH, Chedid R, Khalife S, Azzi E, Zoghbi F and Halaby G. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *Eur J Endocrinol* 2009;160(6):965-71.
197. Scragg RK, Camargo CA, Jr. and Simpson RU. Relation of serum 25-hydroxyvitamin D to heart rate and cardiac work (from the National Health and Nutrition Examination Surveys). *Am J Cardiol* 2010;105(1):122-8.
198. Thuesen B, Husemoen L, Fenger M, Jakobsen J, Schwarz P, Toft U, et al. Determinants of vitamin D status in a general population of Danish adults. *Bone* 2012;50(3):605-10.
199. Sabanayagam C, Shankar A and Somasundaram S. Serum Vitamin D Level and Prehypertension among Subjects Free of Hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2012;35(2):106-13.
200. Amer M and Qayyum R. Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). *Am J Cardiol* 2012;109(2):226-30.

201. Dorjgochoo T, Ou Shu X, Xiang YB, Yang G, Cai Q, Li H, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels in relation to blood pressure parameters and hypertension in the Shanghai Women's and Men's Health Studies. *Br J Nutr* 2012;108(3):449-58.
202. Maki KC, Fulgoni VL, 3rd, Keast DR, Rains TM, Park KM and Rubin MR. Vitamin D intake and status are associated with lower prevalence of metabolic syndrome in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 2003-2006. *Metab Syndr Relat Disord* 2012;10(5):363-72.
203. Greene-Finestone LS, Berger C, de Groh M, Hanley DA, Hidiroglou N, Sarafin K, et al. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int* 2011;22(5):1389-99.
204. Hastings NE, Feaver RE, Lee MY, Wamhoff BR and Blackman BR. Human IL-8 regulates smooth muscle cell VCAM-1 expression in response to endothelial cells exposed to atheroprone flow. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(5):725-31.
205. Fehr M, Catschegn S, Reinhart WH, Madon J, Asmis L, Cathomas R, et al. The influence of bevacizumab on platelet function. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13243.
206. Allegra A, Buemi M, Corica F, Aloisi C and Frisina N. Erythropoietin administration induces an increase of serum levels of soluble E-selectin and soluble intercellular adhesion molecule 1. *Nephron* 1999;82(4):361-2.
207. Cserti-Gazdewich CM, Dzik WH, Erdman L, Ssewanyana I, Dhabangi A, Musoke C, et al. Combined measurement of soluble and cellular ICAM-1 among children with *Plasmodium falciparum* malaria in Uganda. *Malar J* 2010;9(1):233.
208. Balanescu S, Calmac L, Constantinescu D, Marinescu M, Onut R and Dorobantu M. Systemic inflammation and early atheroma formation: are they related? *Maedica (Buchar)* 2010;5(4):292-301.

209. Marsh SA and Coombes JS. Exercise and the endothelial cell. *Int J Cardiol* 2005;99(2):165-9.
210. Sjogren P, Cederholm T, Heimbürger M, Stenvinkel P, Vedin I, Palmblad J, et al. Simple advice on lifestyle habits and long-term changes in biomarkers of inflammation and vascular adhesion in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(12):1450-6.
211. Hopkins N, Stratton G, Ridgers ND, Graves LE, Cable NT and Green DJ. Lack of relationship between sedentary behaviour and vascular function in children. *Eur J Appl Physiol* 2012;112(2):617-22.
212. Hopkins ND, Stratton G, Tinken TM, Ridgers ND, Graves LE, McWhannell N, et al. Seasonal reduction in physical activity and flow-mediated dilation in children. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(2):232-8.
213. Wang JS. Exercise prescription and thrombogenesis. *J Biomed Sci* 2006;13(6):753-61.
214. Tsakadze NL, Sithu SD, Sen U, English WR, Murphy G and D'Souza SE. Tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (TACE/ADAM-17) mediates the ectodomain cleavage of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *J Biol Chem* 2006;281(6):3157-64.
215. Garton KJ, Gough PJ, Philalay J, Wille PT, Blobel CP, Whitehead RH, et al. Stimulated shedding of vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) is mediated by tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (ADAM 17). *J Biol Chem* 2003;278(39):37459-64.
216. Soedamah-Muthu SS, Charlton-Menys V, Bao W, Schalkwijk C, Da Stehouwer C, Colhoun HM, et al. The effect of atorvastatin therapy on tumour necrosis factor- α and vascular adhesion molecules in patients with type 2 diabetes mellitus with no prior history of coronary heart disease. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2012;11(6):288-97.
217. Shimomura H, Ogawa H, Arai H, Moriyama Y, Takazoe K, Hirai N, et al. Serial changes in plasma levels of soluble P-selectin in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;81(4):397-400.

218. Osmancik P, Kvasnicka J, Widimsky P and Tarnok A. Diurnal variation of soluble E- and P-selectin, and intercellular adhesion molecule-1 in patients with and without coronary artery disease. *Cardiology* 2004;102(4):194-9.
219. Ponnuchamy B and Khalil RA. Role of ADAMs in endothelial cell permeability: cadherin shedding and leukocyte rolling. *Circ Res* 2008;102(10):1139-42.
220. Dusso A, Arcidiacono MV, Yang J and Tokumoto M. Vitamin D inhibition of TACE and prevention of renal osteodystrophy and cardiovascular mortality. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1-2):193-8.
221. Dusso A, Gonzalez EA and Martin KJ. Vitamin D in chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(4):647-55.
222. Garcia LA, Ferrini MG, Norris KC and Artaza JN. 1,25(OH)(2)vitamin D(3) enhances myogenic differentiation by modulating the expression of key angiogenic growth factors and angiogenic inhibitors in C(2)C(12) skeletal muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;133(0):1-11.
223. Rahman A, Hershey S, Ahmed S, Nibbelink K and Simpson RU. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3-5):416-9.
224. Vistoropsky Y, Trofimov S, Pantsulaia I and Livshits G. Genetic and environmental determinants of variation of soluble adhesion molecules. *Ann Hum Genet* 2006;70(Pt 6):749-58.
225. Solini A, Santini E, Passaro A, Madec S and Ferrannini E. Family history of hypertension, anthropometric parameters and markers of early atherosclerosis in young healthy individuals. *J Hum Hypertens* 2009;23(12):801-7.
226. Karakas M, Baumert J, Kleber ME, Thorand B, Dallmeier D, Silbernagel G, et al. A variant in the ABO gene explains the variation in soluble E-selectin levels-results from dense genotyping in two independent populations. *PLoS One* 2012;7(12):e51441.

227. Keane JF, Jr., Massaro JM, Larson MG, Vasani RS, Wilson PW, Lipinska I, et al. Heritability and correlates of intercellular adhesion molecule-1 in the Framingham Offspring Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(1):168-73.
228. Blann AD, Daly RJ and Amiral J. The influence of age, gender and ABO blood group on soluble endothelial cell markers and adhesion molecules. *Br J Haematol* 1996;92(2):498-500.
229. Teng MS, Hsu LA, Wu S, Chou HH, Chang CJ, Sun YZ, et al. Mediation analysis reveals a sex-dependent association between ABO gene variants and TG/HDL-C ratio that is suppressed by sE-selectin level. *Atherosclerosis* 2013;228(2):406-12.
230. Blann AD, Seigneur M, Steiner M, Boisseau MR and McCollum CN. Circulating endothelial cell markers in peripheral vascular disease: relationship to the location and extent of atherosclerotic disease. *Eur J Clin Invest* 1997;27(11):916-21.
231. Pare G, Chasman DI, Kellogg M, Zee RY, Rifai N, Badola S, et al. Novel association of ABO histo-blood group antigen with soluble ICAM-1: results of a genome-wide association study of 6,578 women. *PLoS Genet* 2008;4(7):e1000118.
232. Paterson AD, Lopes-Virella MF, Waggott D, Boright AP, Hosseini SM, Carter RE, et al. Genome-wide association identifies the ABO blood group as a major locus associated with serum levels of soluble E-selectin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(11):1958-67.
233. Qi L, Cornelis MC, Kraft P, Jensen M, van Dam RM, Sun Q, et al. Genetic variants in ABO blood group region, plasma soluble E-selectin levels and risk of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet* 2010;19(9):1856-62.
234. Barbalić M, Dupuis J, Dehghan A, Bis JC, Hoogeveen RC, Schnabel RB, et al. Large-scale genomic studies reveal central role of ABO in sP-selectin and sICAM-1 levels. *Hum Mol Genet* 2010;19(9):1863-72.
235. Kiechl S, Pare G, Barbalić M, Qi L, Dupuis J, Dehghan A, et al. Association of variation at the ABO locus with circulating levels of

- soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble P-selectin, and soluble E-selectin: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4(6):681-6.
236. Codoner-Franch P, Tavaréz-Alonso S, Simo-Jorda R, Laporta-Martin P, Carratala-Calvo A and Alonso-Iglesias E. Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress, inflammation, and endothelial activation in obese children. *J Pediatr* 2012;161(5):848-54.
237. Ertek S, Akgul E, Cicero AF, Kutuk U, Demirtas S, Cehreli S, et al. 25-Hydroxy vitamin D levels and endothelial vasodilator function in normotensive women. *Arch Med Sci* 2012;8(1):47-52.
238. Torrens C. Loitering in the shadows: the cardiovascular implications of vitamin D during development. *J Physiol* 2011;589(Pt 19):4637.
239. Carrillo AE, Flynn MG, Pinkston C, Markofski MM, Jiang Y, Donkin SS, et al. Vitamin D supplementation during exercise training does not alter inflammatory biomarkers in overweight and obese subjects. *Eur J Appl Physiol* 2012;112(8):3045-52.

10. PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI

Straipsniai disertacijos tema

1. Bleizgys A., Šapoka V. Vitamino D nepakankamumas – širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnys. *Laboratorinė medicina* 2012; 14(1):40–47.
2. Bleizgys A., Šapoka V. 25-hidroksi-vitamino D ir endotelio disfunkcijos biožymenų sąsajos. *Laboratorinė medicina* 2012; 14(3):115–129.
3. Bleizgys A., Šapoka V. Associations of serum 25-hydroxy-vitamin D with levels of soluble cell adhesion molecules: First results from repeated cross-sectional study of young men. *Int J Card* 2013;169(6):e104–5; DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.10.032.
4. Bleizgys A., Šapoka V. 25-hidroksi-vitamino D sezoniniai kitimai ir sąsajos su antropometriniais bei laboratoriniais rodikliais. *Laboratorinė medicina* 2013; 15(4):188–193.

Pranešimai mokslinėse konferencijose

1. Bleizgys A. Vitaminas D ir širdies ir kraujagyslių ligos. Įrodymais pagrįstos medicinos draugijos kasmėnesinė konferencija. 2011 m. spalio 27 d., Vilnius.
2. Bleizgys A., Šapoka V. Constant low vitamin D – risk factor for obesity and cardiovascular diseases in modern societies. Tarptautinė konferencija „Evoliucinė medicina: nauji senųjų problemų sprendimai“. 2012 m. birželio 12–15 d., Vilniaus universitetas.
3. Bleizgys A., Šapoka V. Vitamino D koncentracijos kraujyje ir tirpiųjų adhezijos molekulių – endotelio disfunkcijos biožymenų – sąsajos. LMA Jaunųjų mokslininkų konferencija „Bioateitis: gamtos ir gyvybės mokslų perspektyvos“. 2012 m. gruodžio 5 d., Vilnius.
4. Bleizgys A., Šapoka V. Associations of serum 25-hydroxy-vitamin D with biomarkers of endothelial dysfunction: first results from repeated cross-sectional study of young men. 6-asis Baltijos Aterosklerozės kongresas. 2013 m. spalio 11–12 d., Ryga, Latvija.

5. Bleizgys A., Šapoka V. Jaunų vyrų 25-hidroksi-vitamino D ir tirpiųjų adhezijos molekulių koncentracijos kraujyje sezoniniai pokyčiai. LMA Jaunųjų mokslininkų konferencija „Bioateitis: gamtos ir gyvybės mokslų perspektyvos“. 2013 m. gruodžio 11 d., Vilnius (diplomas už geriausią konferencijos pranešimą).

6. Bleizgys A., Šapoka V. Serum levels of soluble cell adhesion molecules in young men: an impact of both vitamin D and geomagnetic activity fluctuations? Tarptautinė konferencija „Evoliucinė medicina: sveikatos sampratos ir ligų suvokimo perspektyvos“. 2014 m. gegužės 27–30 d., Vilniaus universitetas.



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K.Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700, faks.2398705, El.p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius Tel.(85) 2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt

**LEIDIMAS
ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ**

2011-10-04 Nr.158200-10-403-107

Tyrimo pavadinimas:

Vitamino D koncentracijos kraujyje kitimų įtaka endotelio adhezijos molekulių ekspresijai

Protokolo Nr.: AB1
 Versija: 1
 Data: 2011-08-30
 Asmens informavimo forma (lietuvių kalba):
 Versija: 1.0
 Data: 2011-08-30
 Pagrindiniai tyrėjai: V. Šapoka (A.Bleizgys)
 Biomedicininio tyrimo vieta:
 Įstaigos pavadinimas: VšĮ Vilniaus Centro poliklinika
 Adresas: Pylimo 3, Vilnius
 Padalinio pavadinimas: Vytenio filialas
 Adresas: Kauno g. 37/ Vytenio g. 59

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2011/10), vykusio 2011 m. spalio 04 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr.Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kęstutis Žagminas	epidemiologija	taip
3	dr. Indrė Isokaitė	teisė	ne
4	dr. Marija Veniūtė	visuomenės sveikata	ne
5	doc.dr. Jolanta Gulbinovič	medicina	ne
6	prof.dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	taip
7	Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	dr. Gražina Pastavkaitė	klinikinė psichologija	ne
9	Ugnė Sakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkė



Vytautė Pečiulienė

2 priedas

Biomedicininis tyrimas AB1
2011-08-30

Tyrimo anketa

Suteiktas asmeninis tyrimo numeris:		Amžius:	
Ūgis:		Pareigos:	
Išsilavinimas:	<input type="checkbox"/> Pradinis <input type="checkbox"/> Pagrindinis <input type="checkbox"/> Vidurinis	<input type="checkbox"/> Aukštesnysis/profesinis <input type="checkbox"/> Nebaigtas aukštasis <input type="checkbox"/> Aukštasis	
ŠK ligos šeimoje:	Taip / Ne	Jei taip – kokios:	
Rūkymas:	<input type="checkbox"/> Niekada <input type="checkbox"/> Anksčiau: prieš m. <input type="checkbox"/> Dabar	Alkoholio vartojimas:	<input type="checkbox"/> Niekada <input type="checkbox"/> Iki 2 SAV /dieną <input type="checkbox"/> Daugiau nei 2 SAV /dieną

Rodiklis	Vasario/kovo etapas	Rugpjūčio/rugsėjo etapas
Vizito data		
Jeį rūko – cigarečių sk. per dieną		
Fiz. aktyvumas (Min/kartai per sav.):		
Nesubalansuota mityba (daug gyvulinių riebalų, mažai daržovių)	Taip / Ne	Taip / Ne
Papildomai pasūdo maistą	Taip / Ne	Taip / Ne
AKS	Dešinė ranka	
	Kairė ranka	
Svoris		
Liemens apimtis		
Klubų apimtis		
BCh MTL-Ch DTL-Ch TAG		
WBC RBC HGB PLT		
NEU LIM MON EOZ		
CRB		
Gliukozė		
25OH-Vit.D		
sVCAM-1		
sICAM-1		
sE-Selektinas		
sP-Selektinas		