

VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETO
BIOMEDICINOS MOKSLŲ INSTITUTO
FIZIOLOGIJOS, BIOCHEMIJOS, MIKROBIOLOGIJOS IR
LABORATORINĖS MEDICINOS KATEDRA

MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**UŽDEGIMO ŽYMENŲ SAŠAJOS SU PSICHOSOCIALINIAIS VEIKSNIAIS IR STRESU
SVEIKŲ VYRŲ GRUPĖJE**

Magistrantė VILMA KALINSKAITĖ _____
(parašas)

Darbo vadovas

prof., dr. (HP) J.A.Abaravičius

(parašas)

VU MF Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir
laboratorinės medicinos katedros vedėja

doc., dr. D. Karčiauskaitė

leidžiama ginti

(parašas)

Darbo įteikimo data _____

Registracijos Nr. _____

2018 m., Vilnius

TURINYS

SANTRUMPOS	4
1. ĮVADAS	6
1.1. Tiriamoji problema. Darbo aktualumas	6
1.2. Darbo tikslas ir uždaviniai.....	7
2. LITERATŪROS APŽVALGA	8
2.1. Stresas.....	8
2.2. Stresas ir psichosocialiniai veiksniai.....	10
2.3. Streso ir uždegimo sąsajos	13
2.4. Uždegimas.....	14
2.5. Uždegimo žymenys	16
2.5.1. Interleukinas-6	16
2.5.2. Ciklofilinas A.....	19
2.5.3. C reaktyvusis baltymas	20
3. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI.....	21
3.1. Tiriamoji grupė.....	21
3.2. Psichosocialinis klausimynas streso įvertinimui	22
3.3. Tyrimo metodai	23
3.3.1. Ciklofilino A koncentracijos nustatymas.....	23
3.3.2. Interleukino-6 koncentracijos nustatymas	24
3.3.3. C reaktyvaus baltymo koncentracijos nustatymas	25
3.4. Statistinė duomenų analizė.....	25
4. TYRIMO REZULTATAI	26
4.1. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal demografinius ir elgsenos veiksnius	26
4.1.1. Šeiminė padėtis	26
4.1.2. Tiriamųjų išsilavinimas ir gaunamos pajamos.....	27
4.1.3. Rūkymo ir fizinio aktyvumo paplitimas	27

4.2. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal klinikinius rodiklius	27
4.3. Kraujo serumo interleukino-6, ciklofilino A ir C reaktyvaus baltymo koncentracijos	28
4.4. Uždegiminių žymenų ryšys su kitais rodikliais	30
4.5. Psichosocialinio klausimyno rezultatai	32
4.6. Uždegiminių žymenų sąsajos su psichosocialiniais veiksniais	33
5. REZULTATŲ APTARIMAS	43
6. IŠVADOS	48
7. DARBO TAŠOS KRYPTYS	49
8. PUBLIKACIJA IR PRANEŠIMAS MAGISTRINIO DARBO TEMA	50
9. SUMMARY	51
10. NAUDOTOS LITERATŪROS SĄRAŠAS	52
PADĖKA	62

SANTRUMPOS

ADAM – dizintegrinas ir metaproteinazės
ADF – aktyviosios deguonies formos
Ak - antikūnai
CD – ląstelės diferenciacijos/paviršiaus žymuo
CypA – ciklofilinas A
CO₂ – anglies dioksidas
CRB – C reaktyvusis baltymas
DKS - diastolinis kraujospūdis
DNR - deoksiribonukleorūgštis
DTL-ch - didelio tankio lipoproteinų cholesterolis
ELISA – imunofermentinis metodas
EMMPRIN – užląstelinis matrikso metaloproteinazės induktorius
ERK – užląstelinį signalą reguliuojanti kinazė
Fcγ – Fc gama receptorius
Gp- glikoproteinas
HRP (angl. *horseradish peroxidase*) - krienų peroksidazė
Y – tirozinas
IFN-γ – interferonas-γ
IGF-1 – insulino augimo veiksnys - 1
IL- interleukinas
JAK – Janus kinazė
JNK – c-Jun N-galo kinazė
kDa – kilodaltonai
KMI - kūno masės indeksas
MEK - mitogenų aktyvinamos proteinkinazės
mikroRNR – viengrandė nekoduojanti ribonukleorūgštis
MTL-ch - mažo tankio lipoproteinų cholesterolis
NF-κB - branduolio veiksnys-kapa B
NO – azoto oksidas
PHA- pogumburis-hipofizė-antinksčiai
PI3K-Akt – fosfotidilinozitol-3 kinazės – baltymų kinazės B signalinis kelias
Raf – Raf baltymas

Ras – Ras baltymas

RNR - ribonukleorūgštis

SAPKs (angl. *stress-activated protein kinases*) – streso metu aktyvuojamos baltymų kinazės

SH – Src homologijos domenas

SHP – Src homologijos domeną turintys baltymai

SKS - sistolinis kraujospūdis

SOCS3 – citokinų signalinio kelio slopiklis 3

STAT – signalo perdavimo ir transkripciją aktyvinantis baltymas

ŠSD - širdies susitraukimo dažnis

TAG - triacilglicerolis

TGF- β – transformuojančio augimo veiksnys- β

Th – T ląstelės pagalbininkės

TMB – tetrametilbenzidinas.

TNF- α – naviko nekrozės veiksnys- α

TP-53 – genas, koduojantis p53 baltymą

ZIP14 – cinką pernešantis baltymas

1. ĮVADAS

1.1. Tiriamoji problema. Darbo aktualumas

Stresas yra viena iš svarbių XXI amžiaus sveikatos problemų [1]. Šiandieninėje visuomenėje vis dažniau susiduriama su lėtiniu psichosocialiniu stresu. Psichosocialinis stresas – tai stresas, kurį sukelia žmogaus socialinė aplinka ir jo veikla. Organizmui būtina atpažinti ir tinkamai reaguoti į aplinkos pokyčius, tačiau prisitaikymas prie jų būna ne visuomet sėkmingas - normalų fiziologinį atsaką į stresorius pakeičia patologinis nervų ir endokrininės sistemos aktyvumas. Aplinkos stresorių nepavyksta išvengti, tačiau labai svarbi individuali žmonių reakcija į stresorius [1-3]. Skirtinga reakcija stebima elgsenos (kenksmingų sveikatai įpročių), emocijų (nerimo, įtampos), protinės veiklos (nedėmesingumo, išsiblaškymo), fiziologiniuose (pakilusio kraujospūdžio) pokyčiuose, kuriuos galima analizuoti – pildomi patiriamo streso įvertinimo klausimynai, matuojami antropometriniai rodikliai, nustatomi biologinių žymenų kiekiai [4-7].

Manoma, kad nervų ir endokrininės sistemų aktyvumo pokyčių vertinimo neužtektų paaiškinti ryšiui tarp streso ir su tuo susijusių ligų, o uždegimas gali būti jungiamoji šio proceso dalis. Stresorių veikimo trukmė, jų dažnumas ir intensyvumas lemia skirtingą imuninės sistemos atsaką [8]. Nustatytos sąsajos tarp lėtinį stresą patiriančių asmenų slaugant sergančius artimuosius ir uždegimo žymenų kraujyje. Tokiems asmenims dažnai nustatomos padidėjusios interleukino-6 ir C reaktyviojo baltymo koncentracijos. Todėl, psichosocialinis stresas vertintinas kaip lėtinis, sisteminis, nedidelio aktyvumo uždegimas [9].

Citokinų kiekis, cirkuliuojantis kraujyje, yra dažnai naudojamas ir tinkamas uždegimui vertinti žymuo. Citokinai yra išskiriami aktyvių imuninių ląstelių, taip pat ir patys aktyvina kitas ląsteles, todėl dar labiau yra skatinama jų sintezė. Nustatyta, kad interleukinas-6 susijęs su reakcija į psichosocialinius stimulus. Asimptominių asmenų kraujyje cirkuliuojančio interleukino-6 kiekis dažnai būna didesnis, nei kitų citokinų, todėl gali būti naudingesnis rodiklis vertinant streso būklę. Kaip atsakas į uždegiminių citokinų išsiskyrimą didėja C reaktyvaus baltymo kiekis, kuris yra dar vienas naudingas uždegimo žymuo - padidėjus interleukino-6 kiekiui, labai greitai padidėja ir jo gamyba kepenyse [10].

Magistrinis darbas, atliktas Vilniaus Universiteto Medicinos fakulteto fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedros laboratorijoje, yra mokslinio projekto „Lėtinio streso nulemti aterosklerozės proceso ypatumai: naujų biožymenų paieška ir

tyrimas“ dalis. Magistrantė savarankiškai nustatė kai kurių uždegimo žymenų koncentracijas ir įvertino jų sąsajas su psichosocialiniais veiksniais bei stresu.

1.2. Darbo tikslas ir uždaviniai

Šio darbo tikslas – uždegimo žymenų sąsajų su psichosocialiniais veiksniais ir stresu ištyrimas ir įvertinimas.

Tikslui įgyvendinti buvo suformuluoti šie uždaviniai:

1. Nustatyti interleukino-6 koncentracijas sveikų vyrų kraujo serume ir įvertinti jų sąsajas su psichosocialiniais veiksniais ir stresu.
2. Nustatyti ciklofilino A koncentracijas sveikų vyrų kraujo serume ir įvertinti jų sąsajas su psichosocialiniais veiksniais ir stresu.
3. Įvertinti sveikų vyrų kraujo serume nustatytų C reaktyvaus baltymo koncentracijų sąsajas su psichosocialiniais veiksniais ir stresu.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Stresas

Hansas Selye, žinomas endokrinologas, stresą apibūdino kaip „nespecifinį neuroendokrininį organizmo atsaką“, o stresorius įvardijo kaip „įvairius veiksnius, kurie sukelia stresą“. Jis visus stresorius suskirstė į fizinius, cheminius, biologinius ir psichologinius. H. Selye buvo pirmasis, kuris nustatė, jog ne tik katecholaminai, bet ir kortikosteroidai (nurodant kilmę: antinksčių šerdis – *angl.* adrenal cortex) dalyvauja reakcijoje į stresą. Be to, H. Selye pastebėjo, kad, nepaisant panašaus neuroendokrininio atsako, stresas žmogaus sveikatai pasireiškia nevienodai, ir išskyrė dvi streso rūšis – teigiamą ir neigiamą. Distresu jis pavadino kenksmingą stresą, kuris skatina patologines būsenas, o eustresu – nekenksmingą stresą, kuris suteikia malonius pojūčius [11]. Manoma, kad distresas yra įvairių ligų priežastis ir, priešingai, eustresas skatina žmogaus emocinį bei intelektinį augimą ir vystymąsi. Net ir didelis džiaugsmas, susijaudinimas – tai būsenos, prie kurių organizmui reikia prisitaikyti. Vienas svarbiausių H. Selye darbų buvo paaiškinimas, kaip organizmas reaguoja į ilgalaikį stresoriaus poveikį, pasireiškiantį organizmui prisitaikant prie nepalankių sąlygų. Bendrasis adaptacinis sindromas (*angl. general adaptation syndrome*) - tai 3 etapų procesas – pirma, organizmo reakcija į pavojų, prisitaikant prie situacijos, antra – adaptacija (tačiau susilpnėjęs atsparumas kitiems išorės dirgikliams), trečia – organizmo išsekimas [2].

Stresas dažnai apibūdinamas kaip būseną, kurios metu vidiniai ir išoriniai veiksniai sutrikdo organizmo homeostazę. Stresas gali būti ūminis, trunkantis minutes, valandas, arba lėtinis, kuris tęsiasi dienomis, savaitėmis ar mėnesiais [12]. Ūminis stresas yra svarbus reaguojant į pavojų sveikatai keliančius stresorius, o lėtinis stresas laikomas kenksmingu sveikatai [13]. Fiziologiniame atsake į stresą dalyvauja pogumburis-hipofizė-antinksčiai ir simpatinė nervų sistema [12]. Autonominė nervų sistema, kurią sudaro simpatinė ir parasimpatinė nervų sistemos, yra atsakinga už visų organizmo sistemų funkcijų palaikymą. Simpatinė nervų sistema aktyvuojama streso metu ir dalyvauja „kovok arba bėk“ principu paremtose reakcijose. Veikiant noradrenergininius neuronus smegenyse, skatinamas streso hormonų (adrenalino, noradrenalino) išsiskyrimas iš antinksčių šerdies, kurie skatina išgyvenamumui būtinus fiziologinius pokyčius - dažnina kvėpavimą, širdies ritmą, sumažina virškinimo sistemos aktyvumą [2, 14].

Nustatyta, kad stimuliuojant pogumburio paraventrikulinio branduolio neuronus skatinamas kortikotropiną atpalaiduojančio hormono ir vazopresino išsiskyrimas, todėl veikiama užpakalinė hipofizės dalis, į kraujotaką išskiriamas adrenokortikotropinis hormonas, kuris skatina

gliukokortikoidų sintezę ir išsiskyrimą iš antinksčių žievės [15]. Įprastai, kortikotropiną atpalaiduojančio hormono ir adrenokortikotropinio hormono išsiskyrimas kinta pagal organizmo cirkadinį ritmą ir yra slopinamas didelės kortizolio koncentracijos kraujyje (neigiamas grįžtamasis ryšys) [2, 10, 14].

Gliukokortikoidų kiekis cirkuliuojantis kraujyje priklauso nuo nervų ir endokrininės sistemos aktyvumo, turi specifiską poveikį skirtingiems audiniams ir yra būtinas neuronų plastiškumui ir normaliai smegenų funkcijai užtikrinti [16]. Gliukokortikoidai prisijungia prie gliukokortikoidų receptorių, esančių visose žmogaus kūno ląstelėse, ir inicijuoja ląstelėms specifiskus procesus [17]. Vienas svarbesnis gliukokortikoidų žmogaus organizme yra kortizolis. Kortizolis pasižymi plačiu veikimo pobūdžiu - įtakoja metabolinės energinės reakcijas – aktyvinama gliukoneogenezė, lipolizė, slopinama baltymų sintezė, taip pat slopinama ir imuninė sistema. Kortizolis dalyvauja ir kraujospūdžio reguliavimo bei vandens ir elektrolitų balanso palaikyme. Apie 10% kraujo plazmoje esančio kortizolio kiekio yra biologiškai aktyvus, t.y. nėra prisijungęs prie albumino arba kortizolį prisijungiančio globulino, ir pasyvios difuzijos būdu gali patekti į ląsteles. Kadangi kortizolis seilėse nėra prisijungęs prie transportinių baltymų, jo koncentracija koreliuoja su biologiškai aktyviu (laisvu) kortizoliu kraujo plazmoje, todėl kortizolio koncentracijos nustatymas seilėse yra patikimas būdas įvertinti nervų ir endokrininės sistemos aktyvumą [18]. Kortizolio koncentracija taip pat gali būti vertinama kraujo serume, šlapime, kur atspindi ūminį stresą, o plaukuose esanti kortizolio koncentracija atspindi paskutinių šešerių mėnesių metu patirtą stresą [19]. Be to, hormonas dehidroepiandrosteronas yra gliukokortikoidų antagonistas, kuris ne tik apsaugo nuo pernelyg didelio sisteminio uždegimo, bet ir nuo kenksmingo kortizolio poveikio. Lėtinio streso metu ir pasikartojant stresoriams nustatomas sumažėjęs dehidroepiandrosterono kiekis kraujyje ir pakitusi kortizolio sekrecija [14].

Streso metu organizme iš karto mažėja ir kitų hormonų išsiskyrimas – gonadotropiną atpalaiduojančio hormono, folikulus stimuliuojančio hormono ir liuteinizuojančio hormono, bet padidėja prolaktino, augimo hormono sekrecija, taip pat ir gliukagono išsiskyrimas. Be nervų ir endokrininės sistemos atsako į stresą esama elgsenos pokyčių, kurie taip pat yra būtini išgyvenamumui. Tai - budrumas, susijaudinimas, dėmesio sukonzentravimas, euforija, skausmo nejautimas [2].

Nervų ir endokrininės sistemos aktyvumas keičiasi reaguojant į įvairius dirgiklius ir gali skatinti įvairius fiziologinius pokyčius organizme. Alostazė – fiziologinių procesų visuma, kurie padeda organizmui prisitaikyti įvairių pokyčių metu. Organizmo negebėjimas susidoroti su pasikartojančiais stresoriais bei sutrikęs atsakas į juos, kitaip dar vadinamas alostatinis krūvis ar perkrova, yra patologiškas [21]. Neadekvatus neuroendokrininės sistemos aktyvumas gali paskatinti

vystyti psichinėms ligoms, virškinimo trakto sutrikimams, reprodukcinės ir imuninės sistemos bei širdies ir kraujagyslių sistemos ligoms [2, 4, 16].

Ne tik išoriniai veiksniai (stresoriaus intensyvumas, netikėtumas ir trukmė), bet ir kiti, pvz. žmogaus amžius, lytis, genomas individualizuoja reakciją į stresorius. Manoma, kad daugelio sveikatos problemų priežastis ir jautrumas ligoms atsiranda dėl išorinių veiksnių poveikio prenataliniame laikotarpyje [22]. Nustatyta, kad su stresu yra susijusi žmogaus genomo ir aplinkos veiksnių sąveika. Nors šiuo metu nėra visiškai aišku, kokie aplinkos veiksniai keičia genų veiklą po reakcijos į stresą, tačiau daugėja įrodymų, patvirtinančių epigenetinių ir kitokių pokyčių buvimą genome [23].

2.2. Stresas ir psichosocialiniai veiksniai

Psichosocialinis stresas – tai stresas, kurį sukelia žmogaus aplinka ir jo veikla. Dažniausiai žmogus psichologinį stresą patiria esant per dideliems reikalavimams, dideliems lūkesčiams, viltims ar poreikiams [24, 25]. Reakcija į stresą priklauso ne tik nuo pačių dirgiklių, bet ir nuo žmogaus. Anot H. Selye, stresas yra ne tai, kas tau nutinka, bet tai kaip tu reaguoji [11]. Žmonės individualiai įvertina ir reaguoja į situacijas. Skirtinga reakcija stebima elgenos (padidėjusio alkoholio, kofeino, nikotino vartojimo, persivalgymo/badavimo, sumažėjusio fizinio aktyvumo), emocijų (nerimo, įtampos, nusivylimo, depresijos), protinės veiklos (nedėmesingumo, išsiblaškymo, savikritikos), fiziologiniuose (pakilusio arterinio kraujospūdžio, prakaitavimo, nuolatinio nuovargio, apetito stokos) pokyčiuose [4-7].

Stresoriaus naujumas, netikėtumas, nekontroliavimas yra svarbiausios savybės, kurios susijusios su organizmo atsaku į dirgiklį, tačiau dauguma streso vertinimo tyrimų yra vykdomi laboratorijose, kuriose aplinkos sąlygos yra kontroliuojamos ir dalyviai yra atskiriami nuo socialinės aplinkos [6, 26]. „Šalčio poveikio“ testas (angl. „*cold pressor test*“) naudojamas ištirti tik fizinio dirgiklio sukeltus pokyčius organizme ir yra labiau susijęs su simpatinės nervų sistemos aktyvumu, tačiau stokojama stresoriui svarbaus netikėtumo ir nekontroliavimo veiksnio [27]. „CO₂ iššūkio“ testo (angl. „*CO₂ challenge test*“) rezultatai vertina psichologinius ir fiziologinius pokyčius – kraujo serumo arba seilių mėginiuose ištiriami kortizolio, noradrenalino, seilių α -amilazės kiekio kitimai ir stebima bradikardija, padažnėjęs kvėpavimas. „Triukšmo streso“ (angl. „*noise stress*“) testo metu taip pat tiriami psichologiniai ir fiziologiniai pokyčiai – vertinamas nervų ir endokrininės sistemos aktyvumo kitimas, pagal padidėjusią kortizolio koncentraciją seilėse [6]. Be to, streso vertinimo testai yra koreguojami, siekiant analizuoti ir kitų veiksnių įtaką. Pavyzdžiui,

„šalčio poveikio“ testas trunkantis ilgiau nei numatyta pagrindinėje jo versijoje leidžia įvertinti ilgesnį stresoriaus daroma poveikį arba „šalčio poveikio“ testo metu gali būti įtraukiamas ir socialinis veiksnys – žmonių grupė [28]. PASAT testas (angl. *paced auditory serial addition test*) taip pat gali būti koreguojamas, tačiau pagrindinis tikslas yra išanalizuoti tiriamojo pasirodymą, esant pažintiniams ir socialiniams stresoriams [6]. Manoma, kad mažiausiai trūkumą turintis ir apimantis įvairių veiksnių (pažintinio, psichologinio, fizikinio, motyvacinio) poveikį žmogaus organizmui streso metu, tačiau labai brangus yra MMST testas (angl. *mannheim multicomponent stress test*) [29]. Taigi, neuropsichologiniai ir fiziologiniai pokyčiai yra svarbūs norint įvertinti žmogaus reakciją į stresorius, taip pat, įvertinti kokią įtaką daro socialinė aplinka ir gauti naujų žinių apie streso fiziologiją ir patofiziologiją [6].

Darbas yra laikomas svarbia kokybiško gyvenimo dalimi [30]. 2014 m. Europos sąjungos pranešime „Psychosocialinė rizika Europoje. Paplitimas ir prevencijos strategijos“ nurodyta, kad ketvirtadalis darbuotojų stresą darbe patiria visą arba didžiąją laiko dalį ir tai neigiamai veikia jų sveikatą [31]. Darbo aplinka yra svarbi žmogaus sveikatai, todėl turėtų būti užtikrintas saugumas nuo įvairių fizinių, cheminių, biologinių veiksnių darbo vietoje. Kitas svarbus, tačiau sunkiau kontroliuojamas, sveikatos sutrikdymo rizikos veiksnys - stresas darbe [32]. Stresas darbe – individo ir darbo aplinkos sąveikos rezultatas, kuris gali paskatinti bet kokią fizinę ar psichologinę žalą [33]. Stresas darbe yra patiriamas dėl didelių reikalavimų – didelio darbo krūvio, darbo įgūdžių reikalavimų, kurie viršija darbuotojo galimybes, arba, priešingai, dėl monotoniško, neteikiančio malonumo darbo. Stresas taip pat patiriamas ir dėl ilgo darbo, bet mažai poilsio ir laisvalaikio, dėl neadekvataus atlikto darbo įvertinimo, dėl ekonominio nesaugumo, dėl blogų santykių su kolegomis [30, 32-34]. Trys pagrindinės teorijos paaiškina psichosocialinių rizikos veiksnių neigiamas pasekmes darbuotojų sveikatai: 1) psichologiniai poreikiai ir sprendimų priėmimo galimybės; 2) neatitiktis tarp pastangų ir atlygio; 3) teisingų sąlygų organizacijoje laikymasis. Šiuose modeliuose psichosocialinio streso rizika susijusi su psichologiniais poreikiais darbe (darbo krūviu, patiriamu spaudimu darbe), sprendimų priėmimo galimybėmis (darbo užduočių atlikimo kontroliavimu), kolegų ir vadovų socialine parama, neatitiktimi tarp reikalaujamų pastangų darbe ir gauto mažo atlygio, procedūrų vykdymo teisingumu (ar tiksliai laikomasi procedūrų, ar jos etiškos) ir santykinu teisingumu (ar vadovų elgesys su darbuotojais yra teisingas, mandagus ir taktiškas) [30]. Patiriamas stresas darbe - lėtinis stresas, kurio neigiamas poveikis sveikatai yra vertinamas padidėjusia kortizolio koncentracija plaukuose [26, 35].

Socialinė aplinka yra neatskiriama žmogaus gyvenimo dalis, o socialinė integracija ir socialinė parama yra būtina bei turi teigiamą poveikį žmogaus sveikatai. Žmonės, kurie socialiai integruojasi į visuomenę, yra sveikesni, laimingesni, gyvena ilgiau ir, priešingai, psichiniai

sutrikimai bei patiriamas stresas yra susijęs su socialinės integracijos stoka ir blogesne gyvenimo kokybe. Vis dėlto, dar nėra aišku, ar socialinė parama svarbi gerai sveikatai, ar sveiki žmonės geriau integruojasi į socialinę aplinką. Nustatyta, jog sveiko gyvenimo būdas - nerūkymas, sumažėjęs alkoholio vartojimas, didesnis fizinis aktyvumas, mažiau susijęs su ilgesne gyvenimo trukme nei gera socialinė integracija ir stipri socialine parama [36]. Socialinė parama gali būti gaunama/patiriama arba tikimasi ją gauti; nepastebima (netiesioginė) arba pastebima (tiesioginė); materialinė arba emocinė. Taip pat svarbus santykis tarp socialinės paramos tiekėjo ir gavėjo, asmenybės tipo, kultūrinio konteksto [37]. Trierio socialinio streso testas atliekamas norint įvertinti psichosocialinį stresą - tiriamieji dalyvauja pokalbyje, vėliau atlieka aritmetinius veiksmus prieš socialinės paramos nesuteikiančią auditoriją. Tai – psichosocialinis tyrimas, kurį atliekant įvertinamas PHA ir simpatinės nervų sistemos aktyvumas, tiriamojo elgsena socialinėje aplinkoje, o stresoriai yra nenusipėjami ir nekontroliuojami [13]. Kortizolio kiekis, kaip nervų ir endokrininės sistemų aktyvumo įvertinimas, ir reakcija į stresą yra susiję su vaikų emocine ir socialine raida, nors esama skirtumų priklausomai nuo lyties ir etninių grupių [38]. Nustačius sąsają tarp socialinės paramos ir endokrinių žymenų, stebimi skirtumai tarp lyčių – vyrams naudingesnė žodinė parama, o moterims – ne žodinė parama. Sąsaja yra nespastovi – manoma, kad tyrimų rezultatų palyginimą labiausiai riboja kortizolio koncentracija, kuri kinta skirtingomis aplinkos sąlygomis - ypač paros metu [26, 36].

Stresas – ne tik reakcija į dirgiklį, bet ir sąveika tarp žmogaus ir aplinkos. Asmenybė - bruožai, atspindintys žmogaus psichologiją ir elgesį, yra skirtingi, todėl ir atsakas į stresą yra individualus [24]. Manoma, kad 5 pagrindiniai asmenybės tipai – atvirumas patirčiai, sutarumas, ekstraversija, neurotiškumas, sąmoningumas yra susiję su žmonių individualia reakcija į stresą ir gebėjimu prisitaikyti kintant gyvenimo sąlygoms [39, 40]. Pavyzdžiui, patyrus stresą neurotiškiems asmenims labiau būdinga negatyvi būseną – nerimas, įtampa, tuo tarpu atvirų patirčiai žmonių, kurie taip pat dažniau yra aukštesnio emocinio intelekto, didesnės savigarbos, organizme mažiau būdingas pernelyg didelio hormonų atsakas į stresorius [41]. Nepaisant to, gyvenime būna įvykių, kuomet žmonės patiria panašų stresą. Pagal Holms'o ir Rahe pasiūlytą skalę sutuoktinio mirtis, skyrybos, laisvės atėmimas, artimojo mirtis ir ligos diagnozė yra didžiausi stresiniai įvykiai gyvenime. Kuo daugiau tokių įvykių būna gyvenime, tuo didesnė rizika susirgti įvairiomis lėtinio su stresu susijusiomis ligomis [42]. Psichologijoje plačiai taikomas savęs vertinimo tyrimas – Rozenbergo savigarbos skalė (įsivertinama savivertė, savigarba) [43]. Be asmenybės tipo, kitos įgimtos savybės - amžius, lytis, paveldima genetinė predispozicija bei prenataliniu metu ar ankstyvoje vaikystėje patirtos traumos dar labiau individualizuoja kiekvieno žmogaus unikalų atsaką į stresą [14].

Depresija yra plačiai paplitusi pasaulyje, o dėl heterogeniškumo ir daugelio veiksnių įtakos jos etiologija ir patogenezė vis dar nėra iki galo išaiškinta. Rizikos veiksniai – genetinė predispozicija (apie 40 %), kiti – endokrininės sistemos pokyčiai, vėžys, pašalinis vaistų poveikis, stresinės situacijos gyvenime. Depresijai būdinga padidėjęs streso sistemos aktyvumas, neigiamos būsenos – nuolat jaučiamas nerimas, kaltės jausmas, baimė, beviltiškumo jausmas, žema savigarba, negalėjimas patirti malonumo, sumažėjusi motyvacija, padidėjęs dirglumas, dėmesio koncentravimo stoka, apetito stoka [2, 4]. Pagal epidemiologinių tyrimų centro depresijos simptomų skalę (angl. center for epidemiologic studies depression scale) - atsakant į 20 klausimų yra įvertinamas depresijos sutrikimas [44]. Hamiltono depresijos vertinimo skalė laikoma standartu, vertinant paciento psichinę būklę ir nustatant depresinių sutrikimų sunkumą [45].

2.3. Streso ir uždegimo sąsajos

Imuninė, nervų ir endokrininė sistema organizme padeda palaikyti homeostazę. Dvikryptis nervų-endokrininės ir imuninės sistemos bendravimas yra filogenetiškai senas - tai patvirtina katecholaminerginių, cholinerginių ir peptiderginių nervų skaidulos pirminiuose ir antriniuose limfiniuose organuose. Be to, T ir B limfocitai, monocitai (makrofagai) ir natūralios ląstelės žudikės turi skirtingus α ir β adrenoreceptorių profilius [46].

Centrinė nervų sistema išskiriamais hormonais keičia imuninės sistemos aktyvumą, o autonominė nervų sistemą reguliuoja organų veiklą [34]. Penki, vienas nuo kito neatskiriami, modeliai paaiškina, kaip lėtinio psichosocialinio streso metu nuolatos aktyvinama PHA sistema ir autoniminė nervų sistema skatina uždegiminiuosius procesus. Pirmasis ir antrasis modeliai nurodo sumažėjusį priešuždegiminį grįžtamąjį ryšį, kuris gali būti alostatinės perkrovos pasekmė. Trečiasis modelis nurodo pasikartojančių infekcijų įtaką uždegiminiam aktyvumui, kadangi nuolatinis ir didelis gliukokortikoidų kiekis didina jautrumą virusinėms infekcijoms ir mažina antikūnų gamybą. Ketvirtasis modelis pabrėžia streso ir imuninės sistemos sąveikos įtaką priklausomai nuo esamos ligos (pvz., Krono ligos atveju, Th1 ląstelių pokyčiai susiję su padidėjusia IL-12, IFN- γ , TNF- α gamyba). Penktasis modelis nurodo pokyčius, esančius vietiniame pažeidime, kurie yra streso hormonų ir imuninės sistemos sistemos ląstelių poveikio rezultatas [10].

Imuninės sistemos poveikis centrinei nervų sistemai ir elgsenai yra plačiai tyrinėjamas. Ūmus ir lėtinis stresas skatina uždegiminių žymenų gamybą centrinėje nervų sistemoje [47]. Nustatyta, kad citokinai dalyvauja neuromediatorių metabolizmo, sinapsės plastiškumo procesuose, todėl tikėtina, kad padidėję citokinų kiekiai lemia depresijos, nerimo būsenas ir pažintinių gebėjimų bei miego ritmo sutrikimus. [20, 48]. Nustatytas ryšys tarp psichologinio lėtinio

streso ir padidėjusio uždegiminių žymenų kiekio [12]. Lėtinis stresas gali būti susijęs su lėtiniu, žemo laipsnio uždegimu [9].

Rūpinimasis sergančiu artimuoju yra lėtinio streso pavyzdys, kuris lemia globėjo psichinę ir fizinę sveikatą. Tai ypač stipriai pasireiškia sutuoktiniams, kadangi artimesni, bet sudėtingesni tarpasmeniniai santykiai dėl nuolatos reikalingos ligonio priežiūros ir jo elgesio pokyčiai yra pagrindinė streso priežastis. Nustatyta, kad globėjams, priklausomai nuo amžiaus, padidėja uždegiminių žymenų kiekis, pvz. IL-6 koncentracija padidėja keturis kartus, o po sutuoktinio mirties padidėjusi IL-6 koncentracija kelis metus nesikeičia. Taip pat, nustatyta, kad asmenų, besirūpinančių vėžiu sergančiu šeimos nariu, yra padidėjusi CRP koncentracija, o jautrumas gliukokortikoidams – sumažėjęs [49]. Citokinai netiesiogiai lemia gliukokortikoidų aktyvumą [50]. Sumažėjęs jautrumas gliukokortikoidams, kurie pasižymi priešuždegiminėmis savybėmis, yra vienas iš mechanizmų, paaiškinančių globėjo patiriamą lėtinį stresą, kuris skatina lėtinį uždegimą. Padidėjusi infekcinių ligų rizika, pailgėjęs žaizdų gijimas yra taip pat būdingi asmenims, besirūpinantiems sergančiaisiais [49].

Nagrinęjant sąsajas tarp nepalankių gyvenimo sąlygų ir to poveikio imuninei sistemai, nustatyta padidėjusi uždegiminių žymenų, pvz., IL-1 β , IL-6, IL-8 ir TNF, raiška. Tyrimų duomenimis, jauniems suaugusiems, kuriems dėl žemos socialinės-ekonominės būklės nuolatos patiriant stresą kraujyje buvo nustatytas padidėjęs nesubrendusių monocitų kiekis. Kituose tyrimuose nustatytas padidėjęs mielopoezės aktyvumas, todėl tikėtina, jog tai yra pagrindinė nesubrendusių monocitų atsiradimo priežastis [51, 52].

Stresas darbe, žema socialinė-ekonominė padėtis, psichologinės traumos vaikystėje ir nelaimingi įvykiai yra susiję su imuninės sistemos aktyvumo pokyčiais. Vertinant uždegiminius žymenis galima ne tik nustatyti kliniškai svarbias infekcijas, bet ir tirti lėtinio psichosocialinio streso poveikį [10].

2.4. Uždegimas

Uždegimas – organizmui būtinas fiziologinis procesas, kurio metu kovojama su patogenais arba sukeliamas atsakas į mechaninį pažeidimą. Kraujagyslės, imuninės sistemos ląstelės, uždegimo mediatoriai, kraujo plazmos baltymai bei jungiamojo audinio ląstelės dalyvauja uždegimą sukėlusio veiksnio naikinimo, pašalinimo ir audinio gijimo procesuose [10, 52]. Uždegimą gali sukelti egzogeniniai (biologiniai (mikroorganizmų paviršiaus medžiagos), cheminiai (alkoholis), fizikiniai (trauma, nudegimas), psichologiniai (stresas, nerimas)) arba endogeniniai (sintetinės medžiagos po ląstelių apoptozės ar nekrozės) veiksniai [52-59]. Klinikiniai požymiai

– raudonis, karštis, patinimas, skausmas ir vietinis funkcinis sutrikimas atspindi uždegimo metu vykstančius procesus. Pažeidimo ar infekcijos vietoje makrofagų išskiriami uždegiminiai mediatoriai (pvz. histaminai, prostaglandinai, leukotrienai) sukelia vazodilataciją, padidėjusią tekančio kraujo srovę ir kraujagyslių pralaidumą. Įvairių leukocitų, ypač fagocitinių ląstelių – neutrofilų ar monocitų migracija bei komplemento sistemos baltymų aktyvinimas veikia kartu, šalinant uždegimą sukėlusias struktūras [10, 52, 60]. Uždegimas pasibaigia ir gijimo procesas skatinamas, kai fibroblastai pradeda gaminti tarpląstelinio užpildo komponentus bei išskiria matrikso metaloproteinazes ir audinių metaloproteinazių slopiklius. Pažeistas audinys atkuriamas iki normalaus fiziologinio funkcionavimo, tačiau esant didesniai audinių pažeidimui gali likti randas ar net žūtis [10, 52, 61-63].

Uždegimas gali būti ūmus arba lėtinis, jų pagrindiniai skirtumai yra pateikti 1 lentelėje [64]. Ūminis uždegimas prasideda per kelias minutes, o pašalinus uždegimą sukėlusias medžiagas pasibaigia per kelias valandas, arba - daugiausia per 3 dienas [62-65]. Priešingai, lėtinis uždegimas tęsiasi savaites, mėnesius ar net metus [52, 54]. Nors ilgą laiką buvo manoma, kad lėtinis ir ūminis uždegimas prasideda dėl skirtingų priežasčių ir uždegiminių mediatorių aktyvumo, sukeliant skirtingas pasekmes, tačiau šiuo metu nustatyta, jog procesai persipina – sutrikęs ūminio uždegimo proceso valdymas (pvz. esant reguliuojančių elementų funkcijos pokyčiams ar nuolatos padidėjusių stimuliuojančių medžiagų kiekiui) uždegimą prailgina [10, 52, 66]. Verta paminėti, kad prostaglandinai svarbūs ūminio uždegimo virsme į lėtinį uždegimą bei jo palaikyme [67]. Be to, genetinė predispozicija ir aplinkos poveikis (infekcijos, tarša, fizinis aktyvumas, mityba, stresas) lemia lėtinio uždegimo įgijimą ir palaikymą. Genai, siejami su lėtiniu uždegimu, koduoja citokinus ir chemokinus (pvz., IL-17, IL-6, IL-1 β). Tiriant mutacijas *TP53* gene, prolilhidroksilazių aktyvumą, epigenetinių moduliatorių (nekodeuojanti RNR, mikroRNR) bei DNR metilinimą, nustatyta, jog nėra vieno pokyčio, kuris visais atvejais atspindėtų vykstantį uždegimo procesą [52, 68]. Lėtinis uždegimas gali būti patologiškas, kadangi vietinai yra pažeidžiami audiniai, bei tiesiogiai ar netiesiogiai yra susijęs su širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, neurodegeneraciniais ir metaboliniais sutrikimais, vėžiu [10, 52, 66].

1 lentelė. Ūmaus ir lėtinio uždegimo palyginimas

Požymis	Ūmus uždegimas	Lėtinis uždegimas
Pradžia	Greita: minutės ar valandos	Lėta: dienos
Trukmė	Tumpa: dienos	Ilga: savaitės, mėnesiai
Klinikiniai simptomai	Raudonis, karštis, patinimas, skausmas ir funkcinis sutrikimas	Nėra
Priežastis	Infekcijos, fizikiniai ir cheminiai veiksniai, audinių pažeidimas, svetimkūniai, padidėjęs imuninės sistemos jautrumas/hiperjautrumas	Užsitęsusi infekcija ar toksinių medžiagų poveikis, padidėjęs imuninės sistemos aktyvumas
Ląsteliniai komponentai	Daugiausia neutrofilai	Monocitai/makrofagai, T ir B limfocitai
Pirminiai mediatoriai	Vazoaktyvūs aminorai (serotoninas, histaminas); eikozanoidai (prostaglandinai, leukotrienai)	IFN- γ , NO, ADF, TNF- α , TGF- β , citokinai
Mechanizmas	Pažeidimo vietos atpažinimas, leukocitų persitvarkymai, patogeno pašalinimas, uždegiminio atsako kontrolė, gijimas	Mononuklearų infiltracija, audinio ardymas
Ypatybės	Edema	Fibrozę, angiogenezę

2.5. Uždegimo žymenys

2.5.1. Interleukinas-6

Citokinai yra nedideli (15-20 kDa) signalo perdavimo baltymai. Citokinai grupuojami į šeimas pagal struktūrą ir specifiškumą bei receptoriaus komplekso sudėtį. IL-6 šeimos citokinai yra mažai homologiški baltymai, tačiau pasižymi aukšta struktūros homologija – turi bendrą signalą perduodantį receptoriaus subvienetą – 130 kDa glikoproteiną (gp130, kartais dar žymimas CD130) [69, 70]. IL-6 šeimos citokinams priklauso IL-6, IL-11, IL-27, IL-31 (ir kt.) [71-73].

IL-6 - 212 aminorūgščių ilgio glikoproteinas, kurio molekulinė masė įvairuoja nuo 21 kDa iki 28 kDa, priklausomai nuo potransiacinių modifikacijų – glikozilinimo, fosforilinimo [74, 75]. IL-6 sintezė yra reguliuojamas procesas, kuriame dalyvauja daug baltymų ir mikroRNR,

skatinančių/slopinančių transkripciją, stabilizuojančių/degraduojančių baltymus potransliacijos metu [76]. Pirminiai IL-6 pavadinimai – B limfocitus stimuliuojantis veiksnys 2 (skatina B ląstelių diferenciaciją į antikūnus gaminančias ląsteles), hepatocitus stimuliuojantis veiksnys (ūminės fazės baltymų sintezė hepatocituose), hibridomos augimo veiksnys (pagerinantis ląstelių augimą), interferonas- β_2 (antivirusinis aktyvumas). Tačiau, po atliktų DNR tyrimų nustatyta, kad visos šios medžiagos, tirtos skirtingų mokslininkų grupių bei pavadintos skirtingais pavadinimais, yra tas pats IL-6 [69, 73, 75, 76].

IL-6 reguliuoja įvairius fiziologinius procesus, iš kurių svarbiausias vaidmuo priskiriamas uždegimo ir imuniniams procesams. IL-6, susidaręs vietinio pažeidimo pradiname uždegimo etape, kraujagyslėmis keliauja į kepenis ir stimuliuodamas hepatocitus, skatina ūminės fazės baltymų, pvz. CRP, serumo amiloido A, fibrinogeno, haptoglobino ir α_1 -antitripsino sintezę, tačiau sumažina fibronektino, albumino, transferino kiekius. IL-6 taip pat sumažina geležies ir cinko koncentracijas kraujyje, skatindamas transportinių baltymų raišką – hepcidino ir ZIP14. Kai IL-6 pasiekia kaulų čiulpus, skatinamas megakariocitų brendimas ir trombocitų susidarymas. Be to, IL-6 skatina B ląstelių diferenciaciją į antikūnus gaminančias plazmines ląsteles, taip pat yra skatinama ir kitų imuninės sistemos ląstelių diferenciacija – naiviųjų CD4⁺ T-ląstelių į Th17, CD8⁺ T-ląstelių į citotoksines T-ląsteles, bet slopinama Treg diferenciacija. Taigi, ūminės fazės baltymų kiekio pokyčiai, eritrocitų ir trombocitų skaičiaus kitimai yra naudojami vertinant uždegimo sunkumą rutininės klinikinės laboratorijos tyrimuose [74, 76].

Kiti biologiniai procesai, kuriuose dalyvauja IL-6 yra kaulų bei kremzlių ir lipidų metabolizmas. Žinoma, jog IL-6 nėra reikalingas normaliam kaulų vystymuisi, kadangi didelis IL-6 kiekis skatina osteoklastogenezę ir osteoklastų aktyvumą. Taip pat, IL-6 slopina chondrogenę, sumažindamas IGF-1 kiekį ir slopindamas kremzlinių pirmtakinių ląstelių diferenciaciją. Be to, IL-6 siejamas su hipolipidemija, kadangi lipidai yra kaupiami, todėl slopinama jų sintezė ir dėl to sumažėja lipidų kiekis kraujyje. Nustatyta, kad intersticiniame skystyje tarp adipocitų IL-6 koncentracija yra maždaug 100 kartų didesnė nei kraujo plazmoje, o tai lemia jo svarbų vaidmenį tarpląsteliniam audinyje [73].

IL-6 yra išskiriamas iš įvairių ląstelių (pvz. T-limfocitų, B-limfocitų, monocitų, fibroblastų, keratinocitų, endotelio, adipocitų ir tam tikrų navikinių ląstelių), o jo biologinis aktyvumas pasireiškia per sąveiką su IL-6 receptoriais (IL-6R, kartais dar vadinamu IL-6R α , CD126, gp80) bei gp130 kDa. IL-6R - tai transmembraninis glikoproteinas, daugiausiai ekspresuojamas hemopoetinėse ląstelėse, pvz. T-ląstelių subpopuliacijose, monocituose, makrofaguose, plazminėse ląstelėse, neutrofiluose, bet taip pat ir hepatocituose. Be to, IL-6R užląstelinė dalis gali būti atskirta ir cirkuliuoti tirpioje IL-6R (tIL-6R) formoje. Tuo tarpu gp130,

kuris ekspresuojamas visose ląstelėse, atlieka signalo perdavimo funkciją [70, 73, 74, 76]. IL-6R prisijungus IL-6, homodimerizuojamas gp130 ir susiformuoja heksamerinis kompleksas, sudarytas iš dviejų IL-6, IL-6R ir gp130 molekulių. Tai - klasikinis signalo perdavimo kelias, kadangi yra aktyvuojamos ląstelės, kurių membranose yra IL-6R. *Trans* signalo perdavimo kelyje aktyvuojamos ląstelės, kurių membranose yra tik gp130 - kraujyje cirkuliuojantys tIL-6R, susiformavę matricinės RNR brendimo metu arba veikiant endogeniniam fermentui – ADAM17, kuris atskelia užląstelinę IL-6R dalį, tik komplekso sudėtyje su IL-6 prisijungia prie gp130. Manoma, klasikiniu keliu vyksta su IL-6 susiję regeneratyviniai ir priešuždegiminiai procesai, o *trans* signaliniu keliu vyksta su IL-6 susijęs uždegiminis procesas. Be to, paminėtina, kad tirpus gp130, prisijungęs prie IL-6 ir tIL-6R komplekso, veikia kaip IL-6 *trans* signalo perdavimo kelio slopiklis ir tai yra vienas iš svarbių šio kelio krypties reguliatorių [69-73].

Yra galimi trys IL-6 signalo perdavimo keliai: JAK-STAT, Ras-Raf-MEK1/2-ERK1/2 ir PI3K-Akt. Pirmuoju atveju, viduląstelinė signalo perdavimo kaskada prasideda, kai JAK prisijungia prie gp130 citoplazminio domeno. Manoma, kad receptoriaus homodimerizacija aktyvina JAK, kuri fosforilina gp130 citoplazminio domeno tirozino liekanas (Y759, Y767, Y814, Y905, Y915 padėtyse), tokiu būdu leidžiant prisijungti SH2 domeną turintiems signaliniams baltymams – STAT1 ir STAT3, SHP-2 bei SOCS3 [68; 69]. Tuomet JAK fosforilina STAT1 ir STAT3, o šie formuoja homodimerus (STAT1-STAT1 arba STAT3-STAT3) ir/arba heterodimerus (STAT1-STAT3), kurie patenka į ląstelės branduolį ir veikia kaip transkripcijos veiksniai, t.y. reguliuoja genų, atsakingų už ląstelės augimą, diferenciaciją ir išgyvenamumą, raišką. Antruoju atveju, IL-6/IL-6R kompleksas aktyvuoja mažą G klasės Ras baltymą. Ras baltymo aktyvacija sukelia Raf baltymo hiperfosforilinimą ir padidėjusį jo serino/treonino kinazės aktyvumą. Raf baltymas fosforilina ir aktyvuoja MEK ir ERK1/2. Aktyvuotas ERK1/2 reguliuoja genų raišką - priklausomai nuo ląstelės tipo gali skatinti skirtingus procesus, pvz. ląstelės augimą, ūminių fazės baltymų ar imunoglobulinų sintezę. Trečiuoju atveju, gp130 ir JAK taip pat yra reikalingi PI3K-Akt signaliname kelyje, tačiau mechanizmas šiuo metu vis dar nėra aiškus - manoma, kad po JAK aktyvavimo įvyksta PI3K fermento SH2 domeno persitvarkymas, toliau tęsiasi PI3K fosforilinimo kaskada ir aktyvinama Akt, kuri taip pat susijusi su genų, atsakingų už ląstelės augimą, diferenciaciją ir išgyvenamumą, raiškos reguliavimu [71-74].

IL-6 dalyvauja lėtinių uždegiminių ligų ir vėžio patogenezėje. Pacientų, sergančių uždegiminėmis ar autoimuninėmis ligomis (pvz. reumatoidiniu artritu, sisteminė skleroze, išsėtinė skleroze, vilklige, Krono liga), biologiniuose skysčiuose (kraujo serume, sinoviniame skystyje) nustatomi dideli IL-6 kiekiai. Be to, IL-6 yra susijęs su naviko augimu, kadangi slopina apoptozės ir skatina angiogenezės procesus. Pakitęs IL-6 išskyrimas bei nukrypę nuo normos IL-6 signalo

perdavimo keliai yra nustatomi mielomos, limfomos, storosios žarnos, kasos, prostatos, krūties, kiaušidžių, melanomos, kasos, plaučių ir kitais vėžio atvejais. IL-6 raiškos slopinimas, monokloniniai antikūnai prieš IL-6/IL-6R kompleksą – mechanizmai, kuriais remiantis yra kuriami terapiniai preparatai [72, 77].

2.5.2. Ciklofilinas A

Ciklofilinai – eukariotuose ir prokariotuose aptinkama baltymų šeima, kuri pasižymi peptidil-propil-izomerazės aktyvumu. Peptidil-propil-izomerazės katalizuoja prolinio N-gale peptidinio ryšio izomerizaciją iš *trans* padėties į *cis* padėtį. Žinoma 18 žmogaus ciklofilino izofermentų, iš kurių daugiausiai (0,1-0,6% visų ląstelės citoplazmoje esančių baltymų) yra CypA [79-80].

CypA dalyvauja baltymų erdvinės struktūros susiformavimo, taip pat imunomoduliacijos, transkripcijos reguliavimo ir ląstelės signalo perdavimo procesuose [81]. Nors įprastai CypA gausu ląstelių citoplazmoje ir branduolyje, tačiau CypA taip pat gali būti ir sekretuojamas iš ląstelių kaip atsakas į stresinį ar uždegiminį stimulą [78, 80, 82]. Dažniausiai CypA sekretuoja kraujagyslių endotelio ir lygiųjų raumenų ląstelės bei makrofagai. Pavyzdžiui, makrofagai išskiria CypA kontaktuodami su endotoksinais, taip atsakydami į hiperglikemiją arba į reaktyvias deguonies formas; kraujagyslių endotelio ląstelės išskiria CypA atsakydami į oksidacinį stresą; kardiomiocitai – esant hipoksijai; trombocitai – po aktyvinimo. Ląstelių mirtis taip sukelia CypA išsiskyrimą, o tam tikros ląstelės CypA gali išskirti spontaniškai [80, 83, 84]. Žinoma, kad CypA gali būti modifikuojamas acetilinimo būdu ir tai yra būtina jo transportavimui iš ląstelės. Užląstelinis CypA yra uždegiminis citokinas ir jo išsiskyrimas skatina monocitus sekretuoti IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α , o kraujagyslių endotelio ląsteles sekretuoti adhezijos molekules, pavyzdžiui, E-selektiną [80, 85].

Leukocitai, trombocitai, kraujagyslių endotelio bei žarnyno epitelio ląstelės ekspresuoja transmembraninį glikoproteiną – CD147 (kitais dar žinomas kaip EMMPRIN) [86]. CD147 yra CypA receptorių, kuris prisijungęs CypA suformuoja kompleksą. Ląstelės paviršiuje esantis heparano sulfatas yra reikalingas CypA/CD147 komplekso susidarymui ir tolimesnio signalo perdavimo kelyje – skatinamas ERK 1/2 ir NF- κ B slopiklio fosforilinimas, NF- κ B aktyvacija ir Ca²⁺ reguliaciją įvairiose ląstelėse. Be to, CypA skatina p38 MAPK ir JNK aktyvaciją kraujagyslių endotelinėse ląstelėse, bet ne makrofaguose. Taip pat, CypA aktyvuoja ir SAPKs, Akt ir JAK/STAT signalinius kelius kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse. Įdomu tai, kad heparano

sulfatas nėra būtinas CypA/CD147 kompleksui veikti kaip stipriam T-limfocitų, monocitų, neutrofilų, eozinofilų chemoatraktantui [80].

Nustatyta, kad padidėjusi CypA raiška yra susijusi su įvairiomis patologijomis – širdies ir kraujagyslių ligomis (pilvo aortos aneurizma, aterosklerozė), diabetu, virusinėmis infekcijomis (HIV-1, gripas A, hepatitas B ir C), parazitinių pirmuonių (*Leishmania major*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*) sukeltomis ligomis, vėžiu, nervų sistemos degeneracinėmis ligomis (pvz. šonine amiotrofinė skleroze), reumatoidiniu artritu, astma, periodantitu, sepsiu. CypA veikia kaip svarbus mediatorius širdies ir kraujagyslių bei neurodegeneracinių ligų atvejais. Virusinių infekcijų metu CypA reguliuoja jų replikaciją. Didelė CypA raiška siejama su vėžio piktybiškumu ir metastazėmis [78, 80]. Nustačius, kad CypA prisijungia ciklosporiną A, suformuoja kompleksą, kuris slopina kalcineurino aktyvumą ir T limfocitai neaktyvuojami, imunosupresinio poveikio ciklosporinas A yra naudojamas gydant sisteminės uždegimines ligas [84, 85].

2.5.3. C reaktyvusis baltymas

CRB - filogenetiškai senai žinomas ūminės fazės kraujo plazmos baltymas. 1930 m. CRB buvo atrastas kaip baltymas, galintis išgryninti *Streptococcus pneumoniae* C grupės polisacharidą, pridėjus kalcio jonų. Nors ilgą laiką CRB buvo laikomas uždegimo žymeniu, šiuo metu teigiama, kad CRB yra uždegimo mediatorius, pasižymintis tiek uždegimą skatinančiomis, tiek jį slopinančiomis savybėmis [87, 88].

IL-6 yra pagrindinis citokinas, kuris skatina CRB geno transkripciją hepatocituose [87, 89, 90]. IL-1 β ir TNF- α taip pat skatina CRB sintezę, kuri gali vykti ir kraujagyslių endotelio bei lygiųjų raumenų ląstelėse, adipocituose, monocituose, neuronuose [88]. Be to, nustatyta, kad vieno nukleotido polimorfizmas CRB gene yra svarbus CRB kiekiui kraujo plazmoje. Kepenyse susintetintas CRB yra išskiriamas į kraują, kur jo gyvavimo pusperiodis trunka apie 19 valandų (tiek fiziologinėmis, tiek ir pataloginėmis sąlygomis). Kadangi CRB kiekis kraujo plazmoje atspindi jo sintezę, pagal CRB koncentraciją gali būti įvertinamas sisteminio uždegimo aktyvumas [90].

CRB - pentraksinų šeimos baltymas, sudarytas iš penkių identiškų, nekovalentiškai susijusių 206 aminorūgščių ilgio polipeptidų, kurie suformuoja ciklinės struktūros pentamerą [88, 90, 91]. Kiekvienas CRB subvienetas turi vietą sąveikai su komplemento baltymu C1q, o kita vieta jungiasi prie bakterijų, grybų ląstelių polisacharidų - fosfocholino, fosfotidilcholino. Kadangi fosfocholino bei fosfotidilcholino yra ir eukariotinių ląstelių membranose, CRB lengviau prisijungia

prie apoptozės būdu žuvusių ląstelių polisacharidų. Kiti galimi ligandai – histonai, chromatinas, katijonai, maži branduolių ribonukleoproteinai. CRB, prisijungdamas prie patogenų paviršiaus struktūrų, juos atpažįsta ir aktyvuoja klasikinį komplemento kelią - skatinama opsonizacija ir fagocitozė [87, 89, 90].

Pagal CRB struktūros ir funkcijų tyrimus nustatyta, kad esama skirtingų CRB formų o tai turi įtakos atsakui į uždegimą. Žinoma, kad monomerinis ir pentamerinis CRB gali jungtis prie specifinių Ig receptorių, esančių monocituose, makrofaguose, neutrofiluose, aortos endotelio ląstelėse, trombocituose. Pavyzdžiui, pentameriniui CRB prisijungus prie monocitų Ig G klasės receptoriaus FcγRI (CD64) arba FcγRIIa (CD32) yra stimuliuojama fagocitozė, citokinų išsiskyrimas, o prisijungus prie neutrofilų Ig A klasės receptoriaus FcγRIIa (CD32) - slopinama neutrofilų aktyvacija ir chemotaksis. Priešingai, monomeriniui CRB prisijungus prie neutrofilų FcγRIIIb (CD16) receptoriaus yra skatinama jų aktyvacija, adhezija ir kryptingas judėjimas [88, 90]. Todėl, selektyvių slopiklių prieš monomerinius ir pentamerinius CRB kūrimas galėtų būti naudingas gydomaisiais tikslais (pvz. 1,6-bifosfatocholino heksanas, sujungdamas du pentamerinius CRB į dekamero struktūrą, sumažina CRB kiekį ir tokiu būdu sumažėja uždegimo aktyvumas) [91].

Sveikų asmenų CRB normatyvas kraujo plazmoje – mažiau, negu 10 mg/L. CRB kiekio nustatymas yra svarbus vertinant infekciją, audinio pažeidimą ar sekant lėtinių ligų eigą. Esant bakterinei infekcijai arba nudegimui CRB koncentracija kraujyje viršija 200 mg/L, o virusinės infekcijos metu CRB koncentracija būna apie 10 – 40 mg/L. Po traumos, audinių nekrozės atvejais, uždegimo metu, esant parazitinei invazijai ir piktybiniams navikams CRB kiekis kraujyje gali staigiai padidėti iki 1000 kartų per 48 val. Lėtinių infekcijų ir uždegiminių ligų metu CRB koncentracija gali būti nuolatos didelė, bet gydymo metu greitai tampa normali [87, 90]. Nuolatos padidėjęs CRB kiekis yra vertinamas kaip nepriklausomas širdies-kraujagyslių sistemos ligų, cukrinio diabeto prognozės žymuo. Taip pat, esama duomenų, jog CRB kiekis kraujyje padidėja ūminio streso metu [89, 90].

3. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

3.1. Tiriamoji grupė

Į tyrimą buvo įtraukti ATEROSTRES projekto metu atrinkti 227 sveiki, nesergantys ūminėmis ar lėtinėmis ligomis, 25 - 55 amžiaus (vidurkis $38,4 \pm 8,9$ metai) vyrai, atvykę pas šeimos gydytoją į Vilniaus universitetinės ligoninės Santaros klinikų Šeimos centrą. Dalyviai buvo informuoti apie numatomo tyrimo tikslą, galimą naudą ir laisva valia raštu patvirtinę sutikimą dalyvauti tyrime. Vilniaus universiteto Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centre

standartinėmis sąlygomis venų punkcijos metu į vakuuminius mėgintuvėlius buvo paimtas tiriamųjų asmenų kraujo ėminys, kuriam suteiktas identifikacinis kodas, siekiant užtikrinti asmenų konfidencialumą. Kraujo serumas, atskirtas po 10 min. centrifugavimo 3000 aps./min. greičiu, buvo laikomas -80°C temperatūroje iki laboratorinių tyrimų atlikimo pradžios. Tiriamųjų taip pat buvo paprašyta namuose savarankiškai užpildyti psichosocialinio streso vertinimo klausimyną.

3.2. Psichosocialinis klausimynas streso įvertinimui

Psichosocialinis klausimynas sukurtas ir patvirtintas tinkamu naudoti „LiVicordia“ projekte [92]. Pateikiamos šios stresą atspindinčios klausimyno dalys su vertinimo skale:

Darbo aplinka:

- psichologiniai poreikiai (5 – 20 galimų taškų). Didesnės taškų reikšmės rodo mažesnę psichologinių poreikių patenkinimą;
- sprendimų priėmimo galimybės (kontrolė) (6 – 24 galimų taškų). Didesnės taškų reikšmės rodo didesnes sprendimų priėmimo galimybes;
- įtampa darbe (galimi rezultatai: 0,2 – 3,3). Taškai skaičiuojami psichologinius poreikius padalijant iš sprendimų priėmimo galimybių. Mažėjančią įtampą darbe rodo reikšmės, artėjančios prie 0,2.

Socialinė parama:

- socialinė parama darbe (8 – 32 galimų taškų). Didesnės taškų reikšmės – stipresnė socialinė parama darbe;
- emocinė parama (0 – 6 galimų taškų). Didesnės taškų reikšmės – tiriamasis jaučia stipresnę emocinę paramą;
- socialinė integracija (6 – 36 galimų taškų). Didesnės taškų reikšmės rodo geresnę socialinę integraciją.

Asmenybė:

- gebėjimas susidoroti su gyvenimiškais įvykiais (7 – 28 galimų taškų). Didesnis rezultatas rodo geresnius gebėjimus;
- savigarba (10 – 40 galimų taškų). Didesnis taškų skaičius rodo stipresnę savigarbą;
- vidinė darna (13 – 91 galimų taškų). Didesnis taškų skaičius rodo didesnę vidinę darną;
- priešiškumas (48 – 192 galimų taškų). Kuo mažesnis taškų skaičius, tuo didesnis priešiškumas;
- imersija (įsitraukimas) (29 – 116 galimų taškų). Didesnė taškų suma – stipresnė imersija;
- išsekimas (19 – 57 taškų). Didesnės taškų reikšmės rodo stipresnę išsekimą.

Depresija (0 – 39 galimų taškų). Didesnis taškų skaičius rodo didesnę depresijos riziką.

3.3. Tyrimo metodai

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centro laboratorijoje nustatytos CypA, IL-6 ir CRB koncentracijos kraujo serume.

3.3.1. Ciklofilino A koncentracijos nustatymas

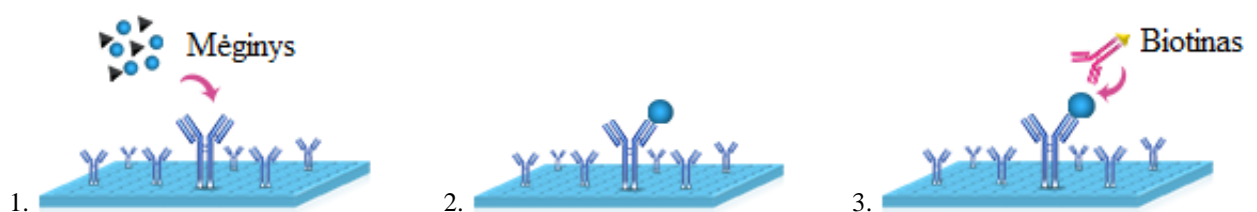
CypA koncentracija kraujo serumo mėginiuose nustatyta ELISA metodu.

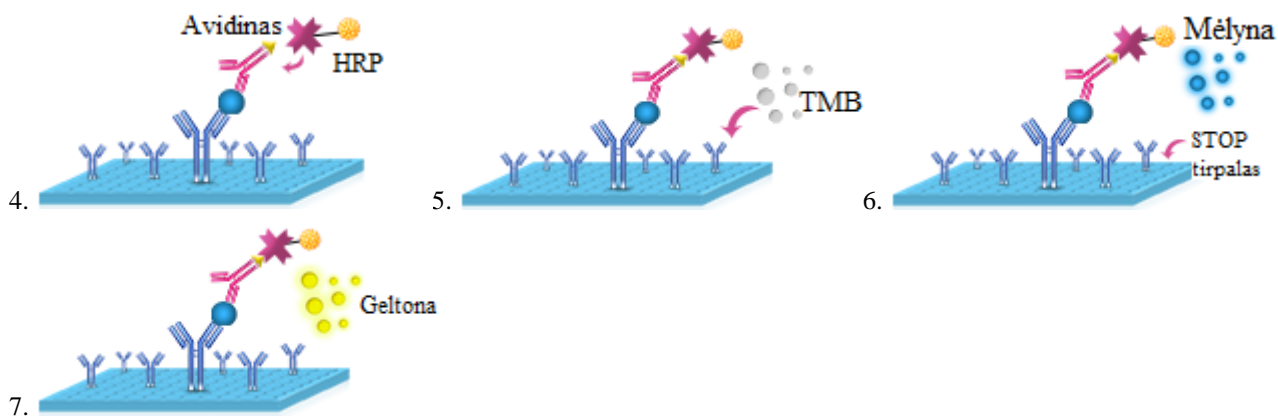
Tyrimo naudoti prietaisai:

- Automatizuotas analizatorius ELISA metodui „Gemini Compact Microplate Processor“ („STRATEC Biomedical“, Vokietija);
- Distiliatorius „PURELAB[®] flex 3“ („ELGA[®] LabWater“, Jungtinė Karalystė).

CypA koncentracijai nustatyti naudotas rinkinys „Human CYPA (Cyclophilin A) ELISA Kit“ („Elabscience Biotechnology Co“, Kinija). Tyrimas buvo atliktas pagal gamintojo pateiktas rekomendacijas.

Tyrimo principas: kraujo serumas įpilamas į imunofermentinės plokštelės mikrošulinėlius, kurių dugnas padengtas Ak prieš žmogaus CypA molekulę (1 pav., 1). Inkubacijos metu mėginyje esantis CypA prisijungia prie fiksuoto Ak ir sudaro kompleksą, kiti komponentai pašalinami plovimo metu (1 pav., 2). Pridedama antikūnų, žymėtų biotinu, toliau avidino ir HRP konjugato, po kiekvienos reakcijos inkubuojama, laisvieji komponentai nusiurbiami ir plovimo metu pašalinami (1 pav., 3-4). Pridedama TMB substrato (1 pav., 5). Fermento ir substrato sąveika nutraukiama pridedant STOP tirpalo (1 pav., 6-7). Spektrofotometriniu būdu išmatuojamas optinis tankis, kuris tiesiogiai proporcingas CypA koncentracijai. Tiksliai CypA koncentracija apskaičiuojama pagal standartinę kreivę, atlikus standartinio tirpalo (40 ng/mL) praskiedimus (0; 1,25; 2,5; 5; 10; 20 ng/mL).





1 pav. Imunofermentinio metodo principas [93]

Metodo ypatybės:

- jautrumas: 0,75 ng/mL;
- aptikimo ribos: 1,25 – 80 ng/mL;
- specifiškumas: atpažįstami natūralūs ir keletą rekombinantinių žmogaus CypA (nėra gauta reikšmingų duomenų dėl kryžminių reakcijų ar kitų trukdžių);
- pakartojamumas: variacijos koeficientas < 10 %;
- šviesos bangos ilgis: 450 nm.

3.3.2. Interleukino-6 koncentracijos nustatymas

IL-6 koncentracija kraujo serumo mėginiuose nustatyta ELISA metodu.

Tyrimo naudoti prietaisai:

- Automatizuotas analizatorius ELISA metodui „Gemini Compact Microplate Processor“ („STRATEC Biomedical“, Vokietija);
- Distiliatorius „PURELAB[®] flex 3“ („ELGA[®] LabWater“, Jungtinė Karalystė).

IL-6 koncentracijai nustatyti naudotas rinkinys „The DIAsource IL-6-EASIA“ („DIAsource ImmunoAssays S.A.“, Belgija). Tyrimas atliktas pagal gamintojo pateiktas rekomendacijas.

Metodo ypatybės:

- aptikimo ribos: minimali 2pg/mL;
- specifiškumas: reikšmingų kryžminių reakcijų su kitais interleukinais nenustatyta;
- glaudumas: variacijos koeficientas 4,2-5,4 %;
- šviesos bangos ilgis: 450 nm;

- tikslumas: > 97,1%.

3.3.3. C reaktyvaus baltymo koncentracijos nustatymas

C reaktyvaus baltymo koncentracija kraujo serume buvo nustatyta imunoturbidimetriniu metodu.

Prietaisas: biocheminis analizatorius „Architect ci8200“ („Abbott“, JAV).

Tyrimo principas: naudojamos latekso dalelės, padengtos triušio polikloniniais CRB antikūnais, kurie sudaro kompleksą su kraujo serume esančiu CRB. Agliutinacija nustatyta vertinant absorbcijos pokyčius 572 nm bangos ilgyje - absorbcijos padidėjimas yra tiesiogiai proporcingas CRB koncentracijai.

3.4. Statistinė duomenų analizė

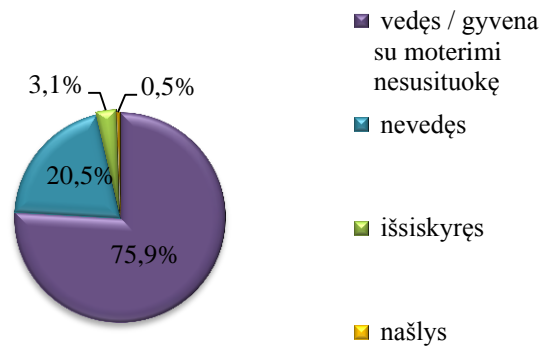
Tyrimo duomenys buvo analizuojami IBM SPSS 21.0 (*Armonk, NY:IBM Corp, JAV, 2012*) statistikos ir Microsoft Excel 2010 programomis. Kiekybiniais požymiais įvertinti buvo paskaičiuotas vidurkis ir standartinis nuokrypis, mediana ir pirmasis bei trečiasis kvartilai, minimali ir maksimali reikšmė. Taikant Šapiro-Vilko (*angl. Shapiro-Wilk*) kriterijų, įvertintas duomenų pasiskirstymo normalumas (duomenys pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, jei p reikšmė > 0,05). Kiekybinių požymių skirtumams tarp dviejų grupių įvertinti taikytas Mano-Vitnio U (*angl. Mann-Whitney U*) testas, o tarp daugiau nei dviejų grupių - Kruskalo-Voliso (*angl. Kruskal-Wallis*) testas. Spirmeno (*angl. Spearman*) kriterijus taikytas pagal normalųjį skirstinį nepasiskirsčiusių kintamųjų statistinio ryšio stiprumui įvertinti. Įgijamos reikšmės nuo -1 iki 1, kai neigiamos reikšmės nurodo atvirkštinę priklausomybę, teigiamos – tiesioginę priklausomybę, o ryšys tarp kintamųjų vertinamas kaip labai silpnas, esant koreliacijos koeficientui (r) nuo 0 iki 0,19; kaip silpnas – nuo 0,20 iki 0,39; kaip vidutinis – nuo 0,40 iki 0,69; kaip stiprus – nuo 0,70 iki 0,89; kaip labai stiprus – nuo 0,90 iki 1. Kokybiniai požymiai aprašyti absoliučia reikšme ir procentine dalimi, o tarpusavio priklausomumui patikrinti taikytas neparametrinis statistinis *chi* kvadrato (χ^2) kriterijus. Rezultatai vertinti kaip statistiškai reikšmingi, kai p reikšmė buvo < 0,05.

4. TYRIMO REZULTATAI

4.1. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal demografinius ir elgsenos veiksnius

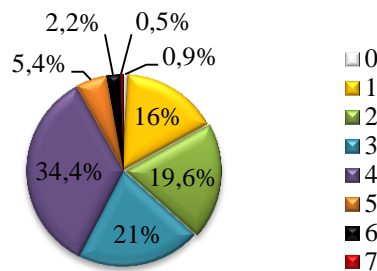
4.1.1. Šeiminė padėtis

Tyrimo dalyvavo 170 vedusių arba gyvenančių su moterimi nesusituokę vyrai (75,9%), 46 nevedę vyrai (20,5%), 7 išsiskybę (3,1%) ir 1 našlys (0,5%) (2 pav.). Taip pat, 89 vyrai (39,7%) turėjo 2 vaikus, 82 (36,6%) - neturėjo vaikų, 33 (14,7%) - turėjo vieną vaiką, o 20 (9,0%) - tris ar daugiau vaikų.



2 pav. Tiriamųjų vyrų pasiskirstymas pagal šeimines padėtis (procentais)

Be to, 201 tyrimo dalyvavęs asmuo (89,7%) nurodė, kad namuose gyvena ne vienas, o 23 tiriamieji (10,3%), kad gyvena vieni. 77 vyrai (34,4%) gyveno su keturiais asmenimis, 47 (21%) – su trimis asmenimis, 44 (19,6%) – su dviem, 36 (16%) – su vienu, kiti 20 (mažėjimo tvarka) – dar penkis, šešis, nei vieno arba septynis asmenis šeimoje turintys vyrai (atitinkamai, 5,4%, 2,2%, 0,9%, 0,5%) (3 pav.).



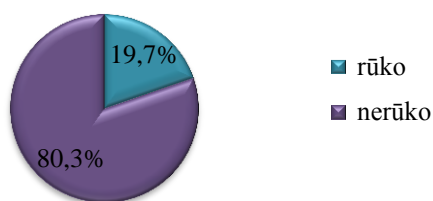
3 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal asmenų skaičių šeimoje (procentais)

4.1.2. Tiriamųjų išsilavinimas ir gaunamos pajamos

207 respondentai buvo su aukščiau išsilavinimu (92,4%), 10 vyrų buvo įgiję vidurinį išsilavinimą, 6 - aukštesnįjį ir 1 profesinį (atitinkamai, 4,5%, 2,6%, 0,5%). Taip pat, 189 tiriamųjų (84,8%) pajamos sudarė vidutiniškai daugiau nei 700 eurų per mėnesį, 29 vyrų (13%) vidutinės pajamos buvo 300 – 700 eurų per mėnesį, 5 vyrai (2,2%) uždirbo mažiau, nei 300 eurų per mėnesį. Be to, 194 tyrime dalyvavusių asmenų nedirbo naktinio darbo ir 173 nedirbo papildomai (atitinkamai, 87% ir 77,2%), o dirbančių naktinį darbą ir turinčių papildomą darbą vyrų buvo, atitinkamai, 29 ir 51 (13% ir 22,8%).

4.1.3. Rūkymo ir fizinio aktyvumo paplitimas

Nerūkančių vyrų buvo 179 (80,3%), rūkančių - 44 (19,7%) (4 pav.). 185 asmenys (82,6%) nurodė, kad vartojo kavą, o 39 vyrai (17,4%) kavos nevartojo. Be to, 153 tyrime dalyvavę vyrai (68,3%) dirbo darbuose, kuriuose judėti ir atlikti fizinius darbus reikėjo minimaliai, fiziškai mažai aktyvūs buvo 52 asmenys (23,2%), 17 tiriamųjų (7,6%) fizinis aktyvumas darbo metu buvo vidutiniškas, o 2 vyrų (0,9%) - didelis. Taip pat įvertinta ir vyrų fizinė veikla laisvalaikio metu: 104 (46,6%) tiriamieji laisvalaikiu buvo mažai fiziškai aktyvūs, 55 (24,7%) vidutiniškai aktyvūs, 45 (20,2%) laisvalaikį leido fiziškai neaktyviai, o 19 apklaustųjų (8,5%) - laisvalaikiu buvo labai fiziškai aktyvūs.



4 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal rūkymą (procentais)

4.2. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal klinikinius rodiklius

Įvertinti kai kurie tiriamųjų kraujo serumo rodikliai – bendro cholesterolio, triacilglicerolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos. Taip pat, išmatuotas sistolinis ir diastolinis kraujospūdis, įvertintas širdies susitraukimo dažnis bei kūno masės indeksas (apskaičiuotas pagal kg/m^2) (2 lentelė). 100 (44,4%) tiriamųjų kraujyje nustatyta padidėjusi bendro cholesterolio koncentracija (norma $< 5,2$

mmol/L). 54 (24,0%) tirtų vyrų kraujyje TAG koncentracija buvo padidėjusi (norma $\leq 1,8$ mmol/L). 50 (22,2%) ir 75 (33,3%) tiriamųjų kraujyje MTL-chol koncentracija buvo, atitinkamai, sumažėjusi, arba - padidėjusi (norma: 2,6 – 3,5 mmol/L). 23 (10,1%) tirtų asmenų kraujyje nustatyta sumažėjusi DTL-chol koncentracija (norma $> 0,91$ mmol/L). Padidėjęs arterinis sistolinis kraujospūdis (SKS > 130 mmHg) nustatytas 97 (42,7%) vyrams, o padidėjęs diastolinis kraujospūdis (DKS > 80 mmHg) - 84 (37,0%) tiriamiesiems. Antsvoris (KMI $> 25,0$) nustatytas 67 (36,0%) asmenims, nutukimas (KMI $> 30,0$) – 28 (15,0%) tiriamiesiems. Retas širdies susitraukimų dažnis (< 60 susitraukimų per minutę) nustatytas 88 (38,8%) vyrams, o dažnas (> 80 susitraukimų per minutę) – 15 (6,6%) tiriamųjų asmenų.

2 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal klinikinius rodiklius

Rodiklis (matavimo vienetai)	Mediana (Q1-Q3)	Mažiausia – didžiausia reikšmė
Bendras cholesterolis (mmol/L)	5,06 (4,48-5,87)	3,04 – 8,73
TAG (mmol/L)	1,19 (0,88-1,78)	0,41 – 9,94
MTL-ch (mmol/L)	3,20 (2,68-3,83)	1,56 – 5,95
DTL-ch (mmol/L)	1,20 (1,03-1,39)	0,58 – 2,21
SKS	129 (120-136)	93 - 175
DKS	76 (71-84)	56 - 104
ŠSD	64 (57-71)	40 - 94
KMI	25,09 (23,17-28,09)	16,95 – 45,0

4.3. Kraujo serumo interleukino-6, ciklofilino A ir C reaktyvaus baltymo koncentracijos

Tiriamųjų kraujo serume įvertintos IL-6, CypA ir CRB koncentracijos, kurių aprašomosios statistikos reikšmės pateiktos 3 lentelėje. Vidutinė IL-6 koncentracija buvo $5,14 \pm 18,36$ pg/mL, mediana – 0 (0 - 3,34) pg/mL, mažiausia šio rodiklio koncentracija – 0 pg/mL, didžiausia – 169,81 pg/mL. CypA koncentracijos mediana buvo 46,81 (17,37 - 80) ng/mL, mažiausia koncentracija – 0,326 ng/mL, didžiausia – 80 ng/mL. Nevertinant CypA reikšmių (> 80 ng/mL, 78 atvejai), kurių tiksliai nenustatėme dėl tyrimo jautrumo stokos, liko 149 tiksliai nustatytos CypA koncentracijos. Tuomet - vidutinė CypA koncentracija buvo $30,92 \pm 22,95$ ng/mL, mediana – 27,78 (9,73-47,06) ng/mL, mažiausia koncentracija – 0,33 ng/mL, didžiausia – 78,95 ng/mL. Vidutinė CRB koncentracija buvo $1,33 \pm 2,55$ mg/L, mediana – 0,65 (0,35 - 1,37) mg/L, mažiausia koncentracija – 0,10 mg/L, didžiausia – 31 mg/L.

3 lentelė. Tiriamųjų vyrų kraujo serume nustatytos IL-6, CypA, CRB koncentracijų vertės

Rodiklis	Vidurkis (±SD)	Mediana (Q1-Q3)	Mažiausia – didžiausia reikšmė
IL-6 (pg/mL)	5,14 (18,36)	0 (0-3,34)	0 – 169,81
CypA (ng/mL)	-	46,81 (17,37-80)	0,33 – 80
CRB (mg/L)	1,33 (2,55)	0,65 (0,35-1,37)	0,10 – 31

Siekiant įvertinti IL-6, CypA ir CRB rodiklių tarpusavio ryšio stiprumą atlikta Spirmeno koreliacinė analizė. Rezultatai pateikti 4 lentelėje. Pagal koreliacinės analizės rezultatus nustatyta, kad yra statistiškai reikšmingas ryšys tarp CRB koncentracijos ir IL-6 koncentracijos ($r = 0,192$; $p = 0,004$) tirtų asmenų kraujo serume. Tarp tiriamųjų rodiklių nustatytas labai silpnas ryšys. Remiantis kitais koreliacinės analizės rezultatais, statistiškai reikšmingo ryšio tarp CypA koncentracijos ir IL-6 bei CRB koncentracijų nėra gauta (atitinkamai, $p = 0,716$ ir $p = 0,132$).

4 lentelė. IL-6, CypA, CRB koncentracijų koreliacinė analizė

Lyginamieji rodikliai	<i>Spearman</i> 's koreliacijos koeficientas, r	p reikšmė
IL-6 ir CypA	- 0,030	0,716
CypA ir CRB	- 0,125	0,132
CRB ir IL-6	0,192	0,004

Pagal amžių tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes: 25-39 metų ir 40-55 metų. 118 tiriamųjų (52%) buvo 25-39 amžiaus grupėje ir 109 tiriamųjų (48%) - 40-55 amžiaus grupėje. Nustatytas statistiškai reikšmingas CRB koncentracijos pasiskirstymas tarp jaunesnių ir vyresnių tiriamųjų vyrų ($p < 0,001$), tačiau nenustatytas statistiškai reikšmingas IL-6 ir CypA koncentracijų pasiskirstymas tarp skirtingų tiriamųjų amžiaus grupių (atitinkamai, $p = 0,203$ ir $p = 0,720$). IL-6, CypA ir CRB koncentracijų skirtumai pagal tiriamųjų amžių pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. IL-6, CypA ir CRB koncentracijų aprašomoji statistika priklausomai nuo tiriamųjų amžiaus grupės

Rodiklis	25 – 39 m.			40 – 55 m.		
	IL-6 (pg/mL)	CypA (ng/mL)	CRB (mg/L)	IL-6 (pg/mL)	CypA (ng/mL)	CRB (mg/L)
Vidurkis (±SD)	5,24 (±14,27)	30,57 (±23,12)	1,57 (±3,80)	5,61 (±21,33)	31,52 (±23,22)	1,68 (±1,84)
Mažiausia reikšmė	0	0,33	0,10	0	0,41	0,13
Didžiausia reikšmė	89,07	78,02	31,0	169,81	78,95	10,50

4.4. Uždegiminių žymenų ryšys su kitais rodikliais

Nustatytas statistiškai reikšmingas, teigiamas ir labai silpnas ryšys tarp CRB koncentracijos ir amžiaus ($r = 0,239$; $p < 0,001$; 6 lentelė). Remiantis kitais koreliacinės analizės rezultatais, tarp amžiaus ir IL-6 bei CypA koncentracijų statistiškai reikšmingo ryšio nėra gauta (atitinkamai, $p = 0,512$ ir $p = 0,868$).

6 lentelė. IL-6, CypA, CRB koncentracijų ir amžiaus koreliacinė analizė

Lyginamieji rodikliai	<i>Spearman</i> 's koreliacijos koeficientas, r	p reikšmė
Amžius ir:		
IL-6	0,044	0,512
CypA	0,014	0,868
CRB	0,239	< 0,001

Taip pat, nustatytas ir statistiškai reikšmingas, teigiamas ir vidutinio stiprumo ryšys tarp CRB koncentracijos ir KMI ($r = 0,447$; $p < 0,001$; 7 lentelė). Remiantis kitais koreliacinės analizės rezultatais, tarp KMI ir IL-6 bei CypA koncentracijų statistiškai reikšmingo ryšio nėra gauta (atitinkamai, $p = 0,373$ ir $p = 0,406$).

7 lentelė. CRB, CypA, IL-6 koncentracijų ir KMI koreliacinė analizė

Lyginamieji rodikliai	<i>Spearman</i> 's koreliacijos koeficientas, r	p reikšmė
KMI ir:		
IL-6	0,066	0,373
CypA	0,077	0,406
CRB	0,447	< 0,001

Įvertintos IL-6, CypA ir CRB koncentracijos priklausomai nuo elgsenos (8 lentelė). Šiame tyrime nenustatytas statistiškai reikšmingas pasiskirstymas tarp IL-6 ir CypA koncentracijos bei rūkymo (atitinkamai, $p = 0,839$ ir $p = 0,531$), tačiau nustatyta sąsaja tarp CRB koncentracijos ir rūkymo ($p = 0,053$). IL-6 ir CypA koncentracijos taip pat nėra statistiškai reikšmingai pasiskirsčiusios pagal fizinį aktyvumą laisvalaikio metu (atitinkamai, $p = 0,141$ ir $p = 0,534$), bet turi sąsajų su CRB koncentracija ($p = 0,098$). Be to, nustatytas statistiškai reikšmingas pasiskirstymas tarp IL-6 koncentracijos ir fizinio aktyvumo darbe ($p = 0,020$), taip pat nustatyta sąsaja tarp CypA koncentracijos ir fizinio aktyvumo darbe ($p = 0,085$), bet ne tarp CRB koncentracijos ($p = 0,340$).

8 lentelė. IL-6, CypA ir CRB koncentracijos

Lyginamieji rodikliai	Manio-Vitnio U testo p reikšmė
Rūkytas ir:	
IL-6	0,839
CypA	0,531
CRB	0,053
Fizinis aktyvumas laisvalaikiu ir:	
IL-6	0,141
CypA	0,531
CRB	0,098
Fizinis aktyvumas darbe ir:	
IL-6	0,020
CypA	0,085
CRB	0,340

Įvertintas ryšys tarp IL-6 koncentracijos ir lipidų apykaitos rodiklių (9 lentelė). Statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp IL-6 koncentracijos ir bendro cholesterolio koncentracijos, TAG koncentracijos, MTL-ch koncentracijos ir DTL-ch koncentracijos nėra gauta (atitinkamai, $p = 0,646$; $p = 0,891$; $p = 0,971$; $p = 0,192$) (9 lentelė).

9 lentelė. IL-6 koncentracijos ir lipidų apykaitos rodiklių koreliacinė analizė

Lyginamieji rodikliai	<i>Spearman</i> 's koreliacijos koeficientas, r	p reikšmė
IL-6 koncentracija ir:		
Bendras cholesterolis	- 0,031	0,646
TAG	- 0,009	0,891
MTL-ch	0,002	0,971
DTL-ch	- 0,088	0,192

Įvertintas ryšys tarp CypA koncentracijos ir lipidų apykaitos rodiklių (10 lentelė). Nėra statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp CypA koncentracijos ir bendro cholesterolio koncentracijos, TAG koncentracijos, MTL-ch koncentracijos ir DTL-ch koncentracijos (atitinkamai, $p = 0,585$; $p = 0,782$; $p = 0,643$; $p = 0,260$; 10 lentelė).

10 lentelė. CypA koncentracijos ir lipidų apykaitos rodiklių koreliacinė analizė

Lyginamieji rodikliai	<i>Spearman</i> 's koreliacijos koeficientas, r	p reikšmė
CypA koncentracija ir:		
Bendras cholesterolis	- 0,045	0,585
TAG	- 0,023	0,782
MTL-ch	- 0,038	0,643
DTL-ch	0,093	0,260

Įvertintas ryšys tarp CRB koncentracijos ir lipidų apykaitos rodiklių (11 lentelė). Nustatyta statistiškai reikšminga koreliacija tarp CRB koncentracijos ir bendro cholesterolio koncentracijos ($r = 0,203$; $p = 0,002$), TAG koncentracijos ($r = 0,272$; $p < 0,001$), MTL-ch koncentracijos ($r = 0,227$; $p = 0,001$) ir DTL-ch koncentracijos ($r = - 0,259$; $p < 0,001$) sveikų vyrų kraujo serume. Tarp tiriamųjų rodiklių nustatyti teigiami, išskyrus tarp CRB koncentracijos ir DTL koncentracijos nustatytą neigiamą, ir silpni ryšiai.

11 lentelė. CRB koncentracijos ir lipidų apykaitos rodiklių koreliacinė analizė

Lyginamieji rodikliai	<i>Spearman</i> 's koreliacijos koeficientas, r	p reikšmė
CRB koncentracija ir:		
Bendras cholesterolis	0,203	0,002
TAG	0,272	< 0,001
MTL-ch	0,227	0,001
DTL-ch	- 0,259	< 0,001

4.5. Psichosocialinio klausimyno rezultatai

Psichosocialinį klausimyną sudarė keturios grupės – darbo aplinkos, socialinės paramos, asmenybės ir depresijos, kurios dar suskirstytos į pogrupius. Kiekvieno pogrupio rodikliui buvo apskaičiuota mediana, pirmasis ir trečiasis kvartiliai bei nurodytos mažiausios ir didžiausios reikšmės, kurios pateiktos 12 lentelėje.

12 lentelė. Psichosocialinio klausimyno rezultatai

Grupė	Mediana (Q1-Q3)	Mažiausia – didžiausia reikšmė
Darbo aplinka		
Psichologiniai poreikiai	14 (12-15)	6 – 19
Sprendimų priėmimo galimybės	20 (18-21)	9 – 24
Įtampa darbe	0,68 (0,57-0,80)	0,33 – 1,56
Socialinė parama		
Socialinė parama darbe	24 (22-27)	12 - 32
Emocinė parama	4 (4-5)	1 - 8
Socialinė integracija	19 (16-23)	10 - 36
Asmenybė		
Gebėjimas susidoroti su gyvenimiškais įvykiais	24 (22-27)	15 - 28
Savigarba	31 (29-35)	18 - 40
Vidinė darna	64 (58-72)	39 - 91
Priešiškumas	132 (117,25-140,75)	83 - 175
Imersija	72 (65-80)	47 - 102
Išsekimas	31 (26-35)	19 - 53
Depresija	2 (0-4,50)	0 - 15

4.6. Uždegiminių žymenų sąsajos su psichosocialiniais veiksniais

Nustačius IL-6, CypA ir CRB koncentracijas sveikų vyrų kraujo serume, buvo įvertintas kiekvieno uždegiminio žymens koncentracijos vidurkis ir/arba mediana (IL-6 koncentracijos vidurkis – 5,14 pg/mL; CypA koncentracijos mediana – 46,81 ng/mL; CRB koncentracijos mediana – 0,65 mg/L). Pagal šiuos rodiklius pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes – su mažesne arba didesne, atitinkamai, IL-6, CypA ir CRB koncentracija. IL-6, CypA ir CRB koncentracijos įvertintos priklausomai nuo psichosocialinių rodiklių (3.6.1, 3.6.2 ir 3.6.3 skyreliai).

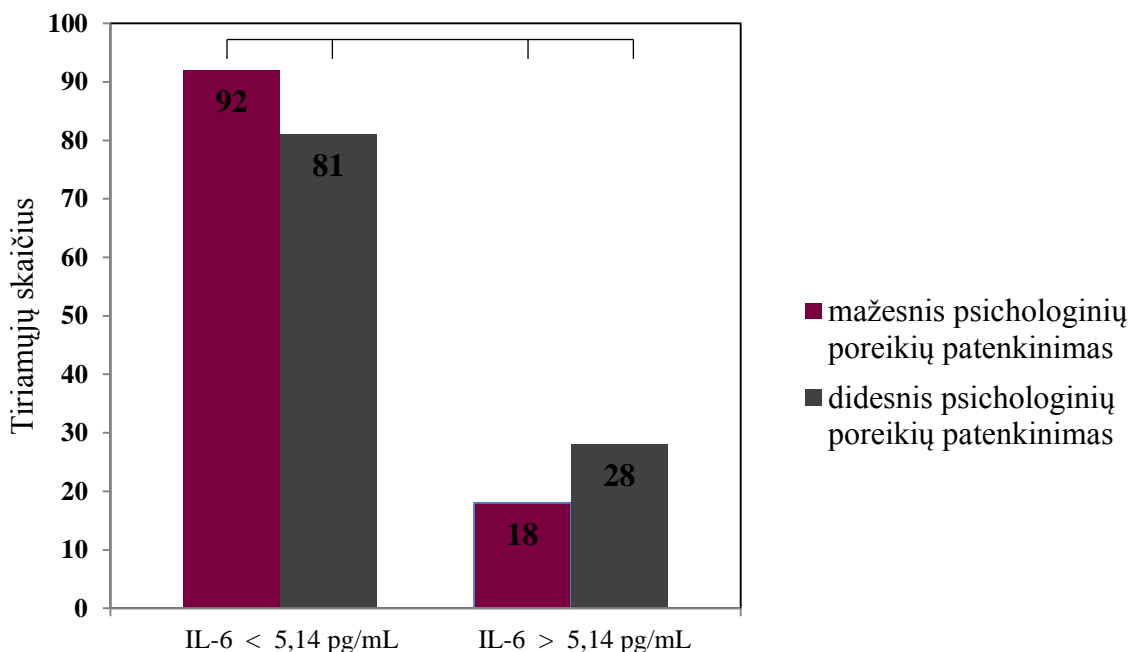
4.6.1. IL-6 koncentracija ir psichosocialiniai veiksniai

Šiame tyrime stebima tendencija tarp IL-6 koncentracijos ir psichologinių poreikio patenkinimo darbo aplinkoje ($p = 0,099$) (13 lentelė, 5 pav.). Didesnė IL-6 koncentracija dažniau buvo nustatyta esant didesniam psichologinių poreikių patenkinimui. Mūsų tyrime nenustatytas statistiškai patikimas pasiskirstymas tarp IL-6 koncentracijos ir kitų darbo aplinkos grupių tiriamų rodiklių - sprendimo priėmimo galimybių ($p = 0,740$) ir įtampos darbe ($p = 0,188$). Iš 13

lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad didesnė IL-6 koncentracija dažniau buvo nustatyta esant mažesnėmis sprendimų priėmimo galimybėmis ir mažesnei įtampai darbe.

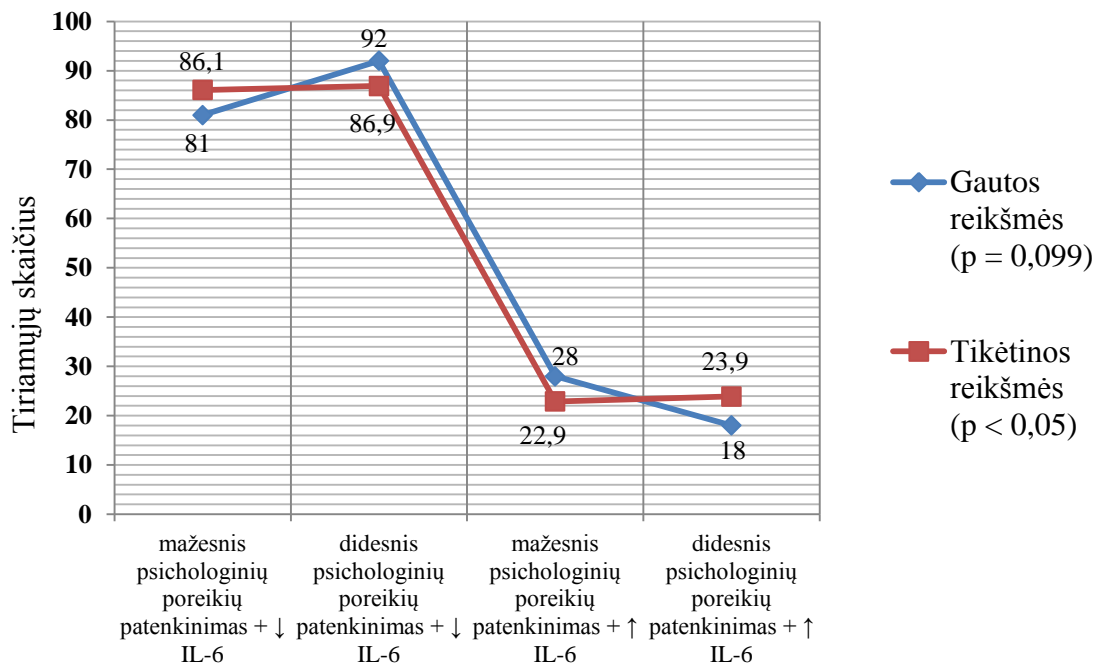
13 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal IL-6 koncentraciją ir darbo aplinkos rodiklius

Darbo aplinka		IL-6 koncentracija		p reikšmė
		< vidurkį, n (%)	> vidurkį, n (%)	
Psichologiniai poreikiai	mažesnis patenkinimas	92 (53,2)	18 (39,1)	0,099
	didesnis patenkinimas	81 (46,8)	28 (60,9)	
Sprendimų priėmimo galimybės	mažesnės	96 (55,5)	27 (58,7)	0,740
	didesnės	77 (44,5)	19 (41,3)	
Įtampa darbe	mažesnė	82 (47,4)	27 (58,7)	0,188
	didesnė	91 (52,6)	19 (41,3)	



5 pav. IL-6 koncentracijos ir psichologinių poreikių patenkinimo pasiskirstymas

Nustačius sąsają tarp IL-6 koncentracijos ir psichologinių poreikių patenkinimo, palygintos gautos tiriamųjų pasiskirstymo grupėse reikšmės su apskaičiuotomis tikėtinomis tiriamųjų pasiskirstymo grupėse reikšmėmis (6 pav.).



Sąsaja tarp IL-6 koncentracijos ir psichologinių poreikių

6 pav. Gautų ir tikėtinų reikšmių tarp IL-6 koncentracijos ir psichologinių poreikių patenkinimo palyginimas. Sutrumpinimai: ↓ IL-6 – mažesnė interleukino-6 koncentracija, ↑ IL-6 – didesnė interleukino-6 koncentracija.

Mūsų tyrime nenustatytas statistiškai reikšmingas pasiskirstymas tarp IL-6 koncentracijos ir socialinės paramos darbe ($p = 0,868$), emocinės paramos ($p = 0,857$) ir socialinės integracijos ($p = 0,740$) (14 lentelė). Tyrimų duomenimis (14 lentelė), didesnė IL-6 koncentracija dažniau nustatyta esant silpnesnei socialinei paramai darbe, taip pat, esant silpnesnei emocinei paramai ir blogesnei socialinei integracijai.

14 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal IL-6 koncentraciją ir socialinės paramos rodiklius

Socialinė parama		IL-6 koncentracija		p reikšmė
		< vidurkį, n (%)	> vidurkį, n (%)	
Socialinė parama darbe	silpnesnė	89 (51,7)	25 (54,3)	0,868
	stipresnė	83 (48,3)	21 (45,7)	
Emocinė parama	silpnesnė	120 (69,0)	33 (71,7)	0,857
	stipresnė	54 (31,0)	13 (28,3)	
Socialinė integracija	blogesnė	92 (52,9)	26 (56,5)	0,740
	geresnė	82 (47,1)	20 (43,5)	

Nenustatytas ir statistiškai reikšmingas pasiskirstymas tarp IL-6 koncentracijos ir gebėjimo susidoroti su gyvenimiškais įvykiais ($p = 0,508$), savigarbos ($p = 0,252$), vidinės darnos ($p = 0,870$), priešiško (p = 1,000), imersijos ($p = 0,325$), išsekimo ($p = 0,618$) (15 lentelė). Tyrimų duomenimis, didesnė IL-6 koncentracija respondentų kraujyje dažniau nustatyta

esant blogesniems gebėjimams susidoroti su gyvenimiškais įvykiais, esant stipresnei savigarbai, mažesnei vidinei darnai. IL-6 koncentracija tolygiai pasiskirstė esant didesnio ir mažesnio priešiško būsenai bei buvo didesnė silpnės imersijos ir silpnės išsekimo atvejais.

15 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal IL-6 koncentraciją ir asmenybės rodiklius

Asmenybė		IL-6 koncentracija		p reikšmė
		< vidurkį, n (%)	> vidurkį, n (%)	
Gebėjimas susidoroti su gyvenimiškais įvykiais	blogesnis	87 (49,7)	26 (56,5)	0,508
	geresnis	88 (50,3)	20 (43,5)	
Savigarba	silpnė	93 (53,1)	20 (43,5)	0,252
	stiprė	82 (46,9)	26 (56,5)	
Vidinė darna	mažesnė	88 (50,6)	24 (52,2)	0,870
	didesnė	86 (49,4)	22 (47,8)	
Priešiškas	mažesnis	86 (49,1)	23 (50,0)	1,000
	didesnis	89 (50,9)	23 (50,0)	
Imersija	silpnė	92 (52,6)	28 (60,9)	0,325
	stiprė	83 (47,4)	18 (39,1)	
Išsekimas	silpnė	93 (53,1)	26 (57,8)	0,618
	stiprė	82 (46,9)	19 (42,2)	

Taip pat, nenustatytas statistiškai reikšmingas pasiskirstymas tarp IL-6 koncentracijos ir depresijos ($p = 0,253$) (16 lentelė). Didesnė IL-6 koncentracija dažniau nustatyta esant mažesnei depresijai.

16 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal IL-6 koncentraciją ir depresijos rodiklius

Depresija	IL-6 koncentracija		p reikšmė
	< vidurkį, n (%)	> vidurkį, n (%)	
mažesnė	91 (52,0)	29 (61,7)	0,253
didesnė	84 (48,0)	18 (38,3)	

4.6.2. CypA koncentracija ir psichosocialiniai veiksniai

Mūsų tyrime nenustatytas statistiškai reikšmingas pasiskirstymas tarp CypA koncentracijos ir psichologinių poreikių ($p = 0,278$), sprendimų priėmimo galimybių ($p = 0,416$), įtampos darbe ($p = 1,000$) (17 lentelė). Didesnė CypA koncentracija dažniau nustatyta esant didesniam psichologinių poreikių patenkinimui, mažesniomis sprendimų priėmimo galimybėmis darbe, tačiau vienodai pasiskirstė tarp mažesnės ir didesnės įtampos darbe.

17 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal CypA koncentraciją ir darbo aplinkos rodiklius

Darbo aplinka		CypA koncentracija		p reikšmė
		< medianą, n (%)	> medianą, n (%)	
Psichologiniai poreikiai	mažesnis patenkinimas	60 (54,5)	50 (46,3)	0,278
	didesnis patenkinimas	50 (45,5)	58 (53,7)	
Sprendimų priėmimo galimybės	mažesnės	59 (53,6)	64 (59,3)	0,416
	didesnės	51 (46,4)	44 (40,7)	
Įtampa darbe	mažesnė	54 (49,1)	54 (50,0)	1,000
	didesnė	56 (50,9)	54 (50,0)	

Nenustatytas statistiškai reikšmingas pasiskirstymas ir tarp CypA koncentracijos bei socialinės paramos darbe ($p = 0,416$), emocinės paramos ($p = 0,662$), socialinės integracijos ($p = 0,499$) (18 lentelė). Tyrimų duomenimis, didesnė CypA koncentracija dažniau nustatyta esant stipresnei socialinei paramai darbe, silpnesnei emocinei paramai ir blogesnei socialinei integracijai.

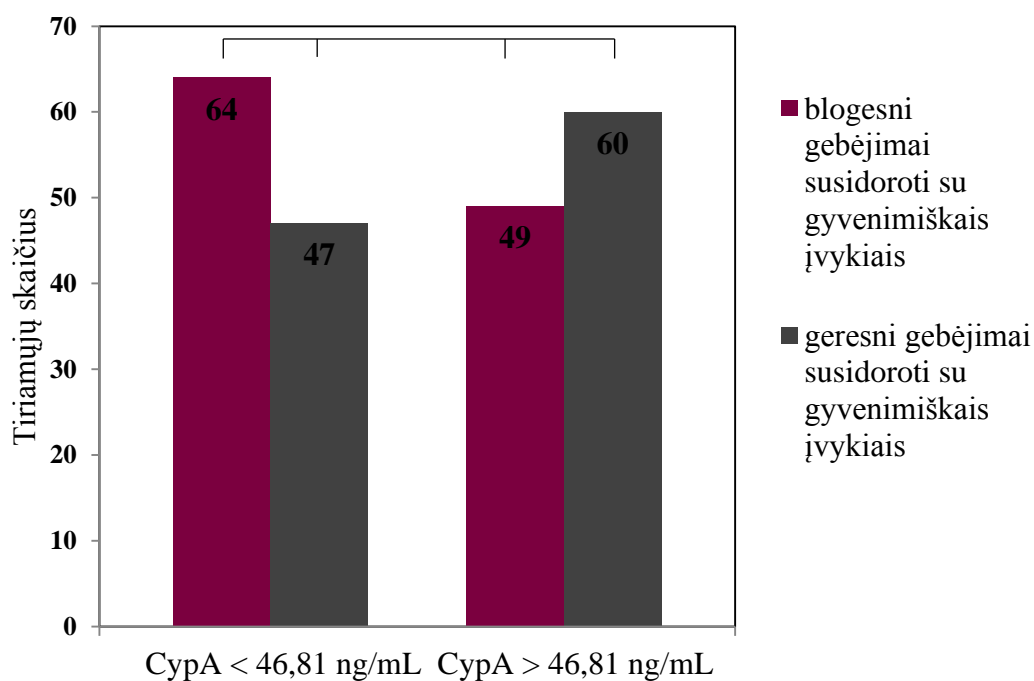
18 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal CypA koncentraciją ir socialinės paramos rodiklius

Socialinė parama		CypA koncentracija		p reikšmė
		< medianą, n (%)	> medianą, n (%)	
Socialinė parama darbe	silpnesnė	61 (55,5)	53 (49,5)	0,416
	stipresnė	49 (44,5)	54 (50,5)	
Emocinė parama	silpnesnė	78 (70,9)	74 (67,9)	0,662
	stipresnė	32 (29,1)	35 (32,1)	
Socialinė integracija	blogesnė	62 (56,4)	56 (51,4)	0,499
	geresnė	48 (43,6)	53 (48,6)	

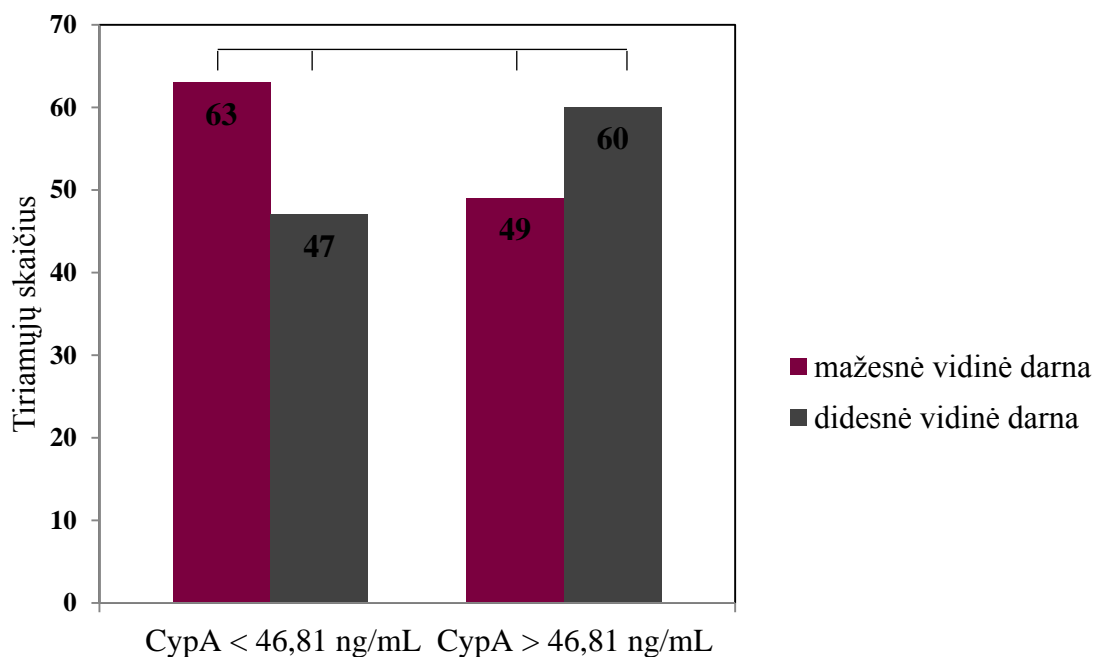
Nustatytos tam tikros tendencijos tarp CypA koncentracijos ir asmenybės tiriamų rodiklių - gebėjimo susidoroti su gyvenimiškais įvykiais ($p = 0,079$) ir vidinės darnos ($p = 0,079$) (19 lentelė, 7 ir 8 pav.). Didesnė CypA koncentracija dažniau nustatyta esant geresniems gebėjimams susidoroti su gyvenimiškais įvykiais ir didesne vidine darna. Nenustatytas statistiškai reikšmingas pasiskirstymas tarp CypA koncentracijos ir kitų asmenybės rodiklių - savigarbos ($p = 0,686$), priešiško (p = 0,105), imersijos ($p = 0,107$), išsekimo ($p = 0,176$). Tyrimų duomenimis, didesnė CypA koncentracija dažniau buvo nustatyta esant stipresnei savigarbai, mažesniai priešiško, silpnesnei imersijai ir silpnesniai išsekimui.

19 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal CypA koncentraciją ir asmenybės rodiklius

Asmenybė		CypA koncentracija		p reikšmė
		< medianą, n (%)	> medianą, n (%)	
Gebėjimas susidoroti su gyvenimiškais įvykiais	blogesnis	64 (57,7)	49 (45,0)	0,079
	geresnis	47 (42,3)	60 (55,0)	
Savigarba	silpnesnė	59 (53,2)	54 (49,5)	0,686
	stipresnė	52 (46,8)	55 (50,5)	
Vidinė darna	mažesnė	63 (57,3)	49 (45,0)	0,079
	didesnė	47 (42,7)	60 (55,0)	
Priešiškumas	mažesnis	48 (43,2)	60 (55,0)	0,105
	didesnis	63 (56,8)	49 (45,0)	
Imersija	silpnesnis	54 (48,6)	65 (59,6)	0,107
	stipresnis	57 (51,4)	44 (40,4)	
Išsekimas	silpnesnis	54 (49,1)	64 (58,7)	0,176
	stipresnis	56 (50,9)	45 (41,3)	



7 pav. CypA koncentracijos ir gebėjimo susidoroti su gyvenimiškais įvykiais pasiskirstymas tarp tiriamųjų



8 pav. CypA koncentracijos ir vidinės darnos pasiskirstymas tarp tiriamųjų

Taip pat nenustatytas ir statistiškai reikšmingas pasiskirstymas tarp CypA koncentracijos ir depresijos ($p = 0,501$) (20 lentelė). Didesnė CypA koncentracija dažniau nustatyta esant mažesnei depresijai.

20 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal CypA koncentraciją ir depresijos rodiklius

Depresija	CypA koncentracija		p reikšmė
	< medianą, n (%)	> medianą, n (%)	
mažesnė	57 (51,4)	62 (56,4)	0,501
didesnė	54 (48,6)	48 (43,6)	

4.6.3. CRB koncentracija ir psichosocialiniai veiksniai

Šiame tyrime nenustatytas statistiškai reikšmingas pasiskirstymas tarp CRB koncentracijos ir psichologinių poreikių patenkinimo ($p = 0,502$), sprendimų priėmimo galimybių ($p = 0,588$) bei įtampos darbe ($p = 0,421$) (21 lentelė). Didesnė CRB koncentracija dažniau nustatyta esant mažesniams psichologinių poreikių patenkinimui, mažesniomis sprendimų priėmimo galimybėmis ir didesnei įtampai darbe.

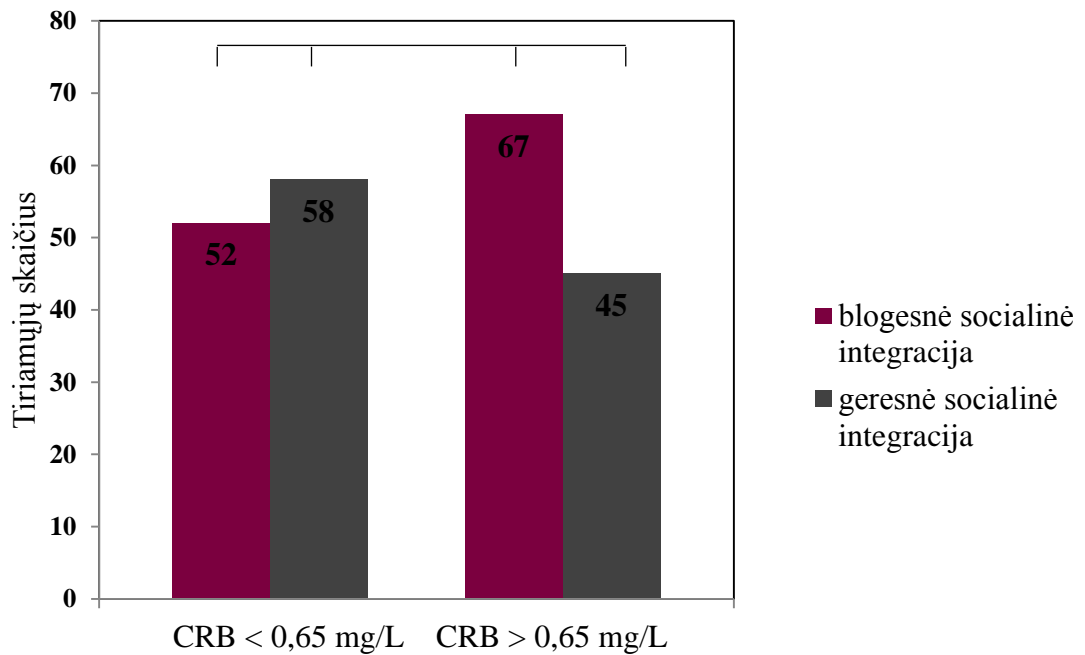
21 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal CRB koncentraciją ir darbo aplinkos rodiklius

Darbo aplinka		CRB koncentracija		p reikšmė
		< medianą, n (%)	> medianą, n (%)	
Psichologiniai poreikiai	mažesnis patenkinimas	52 (47,3)	58 (52,3)	0,502
	didesnis patenkinimas	58 (52,7)	53 (47,7)	
Sprendimų priėmimo galimybės	mažesnės	60 (54,5)	65 (58,6)	0,588
	didesnės	50 (45,5)	46 (41,4)	
Įtampa darbe	mažesnė	58 (52,7)	52 (46,8)	0,421
	didesnė	52 (47,3)	59 (53,2)	

Taip pat, nenustatėme statistiškai reikšmingo pasiskirstymo tarp CRB koncentracijos kraujo serume ir socialinės paramos darbe ($p = 0,787$), emocinės paramos ($p = 0,771$) (22 lentelė). Tyrimų duomenimis (22 lentelė), didesnė CRB koncentracija dažniau nustatyta esant silpnesnei socialinei paramai darbe ir silpnesnei emocinei paramai. Nustatyta neigiama tendencija tarp CRB koncentracijos ir socialinės integracijos ($p = 0,080$) (9 pav.). Didesnė CRB koncentracija dažniau nustatyta esant blogesnei socialinei integracijai.

22 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal CRB koncentraciją ir socialinės paramos rodiklius

Socialinė parama		CRB koncentracija		p reikšmė
		< medianą, n (%)	> medianą, n (%)	
Socialinė parama darbe	silpnesnė	55 (50,5)	59 (53,2)	0,787
	stipresnė	54 (49,5)	52 (46,8)	
Emocinė parama	silpnesnė	75 (68,2)	79 (70,5)	0,771
	stipresnė	35 (31,8)	33 (29,5)	
Socialinė integracija	blogesnė	52 (47,3)	67 (59,8)	0,080
	geresnė	58 (52,7)	45 (40,2)	

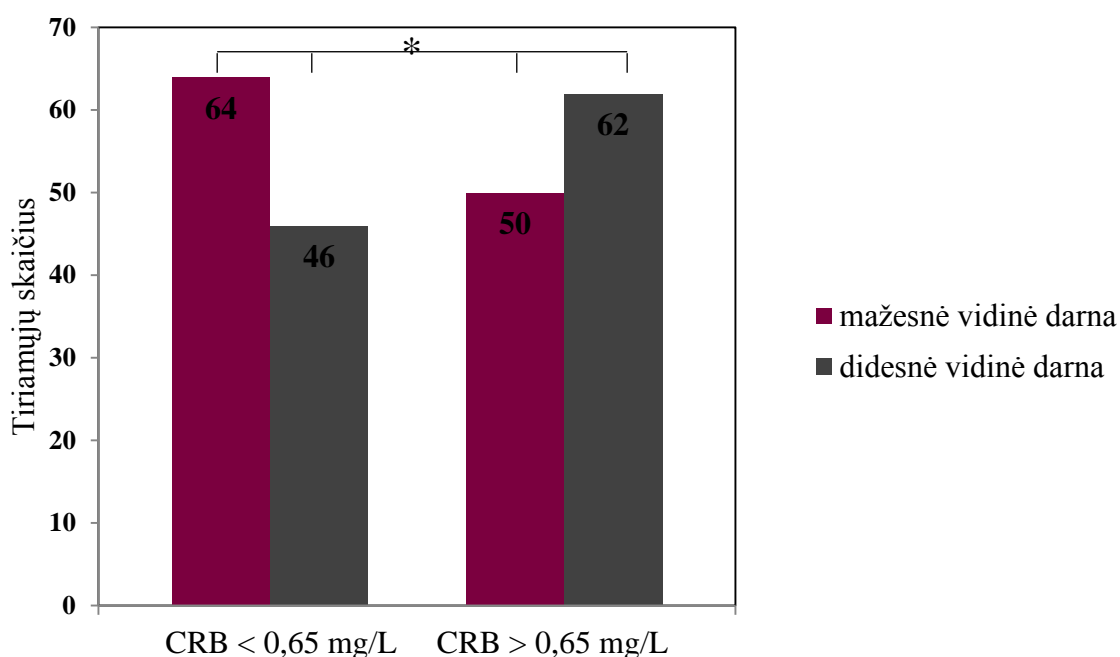


9 pav. CRB koncentracijos ir socialinės integracijos pasiskirstymas

Nustatytas statistiškai reikšmingas pasiskirstymas tarp CRB koncentracijos ir vidinės darnos ($p = 0,046$) (23 lentelė, 10 pav.). Didesnė CRB koncentracija dažniau būna esant didesnei vidinei darnai. Šiame tyrime nerasta statistiškai reikšmingo pasiskirstymo tarp CRB koncentracijos ir kitų asmenybės rodiklių - gebėjimo susidoroti su gyvenimiškais įvykiais ($p = 0,504$), savigarbos ($p = 0,350$), priešiško (p = 0,350), imersijos ($p = 0,688$), išsekimo ($p = 0,788$). Didesnė CRB koncentracija dažniau nustatyta esant blogesniems gebėjimams susidoroti su gyvenimiškais įvykiais, silpnesnei savigarbai, didesniai priešiško, silpnesnei imersijai ir silpnesniai išsekimui (23 lentelė).

23 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal CRB koncentraciją ir asmenybės rodiklius

Asmenybė		CRB koncentracija		p reikšmė
		< medianą, n (%)	> medianą, n (%)	
Gebėjimas susidoroti su gyvenimiškais įvykiais	blogesnis	54 (48,6)	60 (53,6)	0,504
	geresnis	57 (51,4)	52 (46,4)	
Savigarba	silpnesnė	53 (47,7)	61 (54,5)	0,350
	stipresnė	58 (52,3)	51 (45,5)	
Vidinė darna	mažesnė	64 (58,2)	50 (44,6)	0,046
	didesnė	46 (41,8)	62 (55,4)	
Priešiškumas	mažesnis	59 (53,2)	52 (46,4)	0,350
	didesnis	52 (46,8)	60 (53,6)	
Imersija	silpnesnis	58 (52,3)	62 (55,4)	0,688
	stipresnis	53 (47,7)	50 (44,6)	
Išsekimas	silpnesnis	58 (52,3)	61 (55,0)	0,788
	stipresnis	53 (47,7)	50 (45,0)	



10 pav. CRB koncentracijos ir vidinės darnos pasiskirstymas tarp tiriamųjų (* p reikšmė < 0,05)

Taip pat nenustatytas ir statistiškai reikšmingas pasiskirstymas tarp CRB koncentracijos ir depresijos ($p = 0,227$) (24 lentelė). Didesnė CRB koncentracija vienodai pasiskirstė tarp mažesnės ir didesnės depresijos.

24 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal CRB koncentraciją ir depresijos rodiklius

Depresija	CRB koncentracija		p reikšmė
	< medianą, n (%)	> medianą, n (%)	
mažesnė	66 (58,9)	56 (50,0)	0,227
didesnė	46 (41,1)	56 (50,0)	

4.7. Uždegiminių žymenų sąsaja su lėtiniu stresu

Sveikų vyrų plaukų mėginiuose (n=163) buvo tiriamos kortizolio koncentracijos. Nustatyta, kad vidutinė kortizolio koncentracija sudarė $108,55 \pm 156,60$ ng/g, mažiausia – 0,63 ng/g, didžiausia – 858,31 ng/g.

Koreliacinės analizės duomenimis nėra statistiškai reikšmingo ryšio tarp sveikų vyrų plaukų kortizolio koncentracijos ir IL-6, CypA bei CRB koncentracijų ($p = 0,151$; $p = 0,205$; $p = 0,171$) kraujo serume (25 lentelė).

25 lentelė. Kortizolio ir uždegiminių žymenų koreliacinė analizė

Lyginamieji rodikliai	<i>Spearman</i> 's koreliacijos koeficientas, r	p reikšmė
Kortizolio koncentracija ir:		
IL-6	0,114	0,151
CypA	0,122	0,205
CRB	0,109	0,171

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Uždegiminiai žymenys. Mūsų tyrime nustatyta vidutinė IL-6 koncentracija, CypA ir CRB koncentracijų medianos, kurios, atitinkamai, sudarė 5,14 pg/mL, 46,81 ng/mL ir 0,65 mg/L. Taip pat, nustatėme statistiškai reikšmingą koreliaciją tarp CRB ir IL-6 koncentracijų.

Uždegiminiai žymenys pasirinkti pagal literatūroje aprašytas sąsajas su stresu [10]. Sveikų žmonių kraujyje įprastai nustatoma 1-5 pg/mL IL-6 koncentracija, CRB – mažesnė nei 10 mg/L [75, 87]. Psychosocialinio streso metu padidėja IL-6 kiekis, kuris yra vienas iš svarbiausių CRB sintezės reguliatorių [94]. Kituose tyrimuose aprašoma statistiškai reikšminga koreliacija tarp CypA ir CRB bei IL-6 koncentracijų [84]. Tačiau, yra ir kitokių duomenų, kai sąsaja tarp lėtinio streso ir uždegimo nenustatoma [94, 95]. Nenustatytas ryšys tarp lėtinio streso ir uždegimo siejamas su tuo, kad sveikų vyrų KMI nebuvo padidėjęs, priešingai, nei kituose tyrimuose [96].

Demografiniai veiksniai. Lytis, amžius, socialinis-ekonominis statusas, gaunamos pajamos lemia patiriantį lėtinį stresą ir yra susiję su uždegiminių žymenų kiekio pokyčiais. Mūsų tyrime daugiausiai dalyvavo žmonės su aukštuoju išsilavinimu, uždirbantys daugiau nei vidutines pajamas, nedirbantys naktinėse pamainose ir neturintys papildomo darbo. Didesnes pajamas gaunantys žmonės patyrė mažiau psichosocialinį stresą, išsilavinę asmenys geriau gebėjo susidoroti su gyvenimo iššūkiais.

Lėtinio psichosocialinio streso sąsaja su uždegimu yra aprašoma pagrindžiant žemos socialinės-ekonominės būklės įrodymais [10]. Nustatytas ryšys tarp didelės CRB ir IL-6 koncentracijos bei žemos socialinės-ekonominės būklės [97-101]. Kituose tyrimuose nenustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp didesnio IL-6 kiekio ir žemos socialinės-ekonominės būklės, atsižvelgiant į rūkymą ir mažą fizinį aktyvumą [102-104]. Yra duomenų, jog žemos socialinės-ekonominės būklės žmonėms po stresinių situacijų dar kurį laiką būna padidėjusi IL-6 koncentracija [105]. Tikėtina, kad CRB koncentracijos ir socialinės-ekonominės padėties sąsaja yra patikimesnė nei pavienių citokinų koncentracijų pokyčiai, kadangi ne tik IL-6, bet ir kiti uždegiminiai citokinai gali paskatinti CRB sintezę kepenyse [106].

Kitų tyrimų duomenimis, nustatytas ryšys tarp išsilavinimo ir CRB koncentracijos [10, 99, 107-111]. Taip pat, labai mažas pajamas gaunantiems žmonėms nustatyta didesnė CRB koncentracija, nei asmenims, gaunantiems didesnes pajamas [10, 111]. Statistiškai reikšmingai didesnė IL-6 ir CRB koncentracija nustatyta bedarbiams, atsižvelgus į lytį, amžių, šeiminių padėtį, rūkymą, alkoholio vartojimą, KMI. Svarbu atsižvelgti į bedarbystės trukmę, prieš tai tiriamųjų organizme nustatytus uždegiminių žymenų kiekius, kadangi didelės IL-6 ir CRB koncentracijos gali būti dėl ūmios infekcijos [107].

Mūsų atliktame tyrime dauguma dalyvavusių jaunų ir vidutinio amžiaus vyrų gyvena ne vieni – jie yra vedę, turi vaikų. Kituose tyrimuose nustatyta, kad stresas dažnai patiriamas dėl problemų šeimose (nelaimingos santuokos, skyrybų, nuolatinių tarpasmeninių konfliktų, artimo žmogaus netekties) yra susijęs su uždegiminių citokinų kiekio pokyčiais [15, 34, 112]. Dalyvių santykiai su artimiausiais žmonėmis mūsų darbe nebuvo tirti.

Be to, šiame tyrime nustatyta statistiškai reikšminga koreliacija tarp amžiaus ir CRB koncentracijos, bet ne tarp IL-6 ar CypA. Kituose tyrimuose statistiškai reikšmingos sąsajos tarp IL-6 arba CRB koncentracijų ir amžiaus negauta [107].

Antropometriniai veiksniai. Mūsų tyrimo dalyviams buvo įvertinti lipidų apykaitos rodikliai. Nustatėme statistiškai reikšmingą koreliaciją tarp CRB (bet ne tarp IL-6 ar CypA) koncentracijos ir lipidų apykaitos rodiklių – bendro cholesterolio, triacilglicerolio, mažo tankio ir didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijų, taip pat tarp CRB koncentracijos ir KMI. Kituose tyrimuose statistiškai reikšmingas ryšys nurodomas dar ir tarp

IL-6 kiekio ir KMI [95, 107]. Nutukimas – tai lėtinio uždegimo būseną ir nustatomos padidėjusios IL-6, CRP koncentracijos kraujo plazmoje. Nustatyta, kad trečdalis cirkuliuojančio IL-6 kiekio būna riebalinio audinio kilmės [49].

Palyginus 14 atliktų tyrimų rezultatų, nustatyta, kad stresas susijęs su padidėjusiu vyrų nutukimu. Nutukimas vertintas objektyviais rodikliais - KMI, svoriu, juosmens apimtimi, juosmens ir klubų santykiu. Be to, svarbu atsižvelgti į tai, kad streso metu vieni žmonės valgo daugiau, kiti – mažiau, todėl sunku įvertinti suvartoto maisto kiekio poveikį [96]. Sveikos mitybos principų besilaikantiems dalyviams nustatyta statistiškai reikšmingai mažesni IL-6 kiekiai kraujyje [113]. Kitame tyrime išaiškinta, kad padidėjęs uždegiminėmis savybėmis praturtinto maisto (pvz. omega-6/omega-3 riebalų rūgštimis) vartojimas susijęs su padidėjusiu CRP kiekiu kraujyje [114]. Priešingai, viduržemio jūros racionas ar vitamino D kiekis susijęs su mažesniu uždegiminių žymenų kiekiu [115, 116]. Streso ir nutukimo bei padidėjusio cholesterolio koncentracijos kraujyje ryšys aiškinamas keliais būdais: pirma, stresas dažnai padidina širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką dėl atsiradusių kenksmingų sveikatai įpročių (rūkymo, nesubalansuotos mitybos, fizinio neaktyvumo); antra, tiesiogiai yra aktyvuojama simpatinė nervų sistema. Nustatyta, kad lėtinis stresas yra susijęs su lipidų metabolizmu – būna nuolatos padidėjęs kortizolio kiekis, juosmens apimtis, lipolizė, cirkuliuojančių riebalų rūgščių kiekis [117]. Taip pat, statistiškai reikšmingas ryšys nustatytas tarp CRP, IL-6 koncentracijų ir hipertenzijos [2, 95].

Elgsenos veiksniai. Mūsų atliktame tyrime didžioji dauguma tiriamųjų geria kavą, nerūko, fizinis aktyvumas darbo ir laisvalaikio metu yra nedidelis. Nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp IL-6 koncentracijos ir fizinio aktyvumo darbe, tačiau tiriamųjų pasiskirstymas grupėse yra nereprezentatyvus. Sąsajų tarp kitų tirtų uždegiminių žymenų koncentracijų ir elgsenos veiksnių negauta.

Mažas fizinis aktyvumas, rūkymas, padidėjęs alkoholio ir kofeino produktų vartojimas yra siejami su streso metu patiriama įtampa, o tokie elgsenos pokyčiai vertinami kaip reakcija į stresą. Statistiškai reikšmingai didesnės CRP ir IL-6 koncentracijos nustatomos rūkantiems asmenims [49, 95, 108]. Manoma, kad rūkymas padidina aktyvių deguonies formų susidarymą, o aktyviosios deguonies formos dalyvauja uždegimo procesuose [118]. Be to, statistiškai reikšmingas ryšys aprašytas tarp CRP koncentracijos ir padidėjusio alkoholio vartojimo, CRP ir IL-6 koncentracijų bei fizinės veiklos [15, 49, 95]. Kadangi IL-6 yra išskiriamas sportuojant, būtina atsižvelgti, ar tiriamasis dieną prieš tyrimą buvo fiziškai aktyvus [49].

Psichosocialiniai veiksniai. Tiriant psichosocialinių veiksnių sąsają su uždegiminiais žymenimis yra gaunami prieštaringi rezultatai [95, 96]. Padidėjusios IL-6 ir CRP

koncentracijos kraujyje nustatomos asmenims, patiriantiems ilgalaikį stresą. Keliuose tyrimuose buvo rasta sąsaja tarp psichosocialinių veiksnių ir uždegimo žymenų kiekio – CRB ir IL-6 [10]. Kituose tyrimuose nustatyta tik nežymi sąsaja tarp CRB ir streso, bet ne su lėtiniu stresu [108].

Darbo aplinka. Mūsų tirtiems asmenims dažniau nustatytas mažesnis psichologinių poreikių patenkinimas, didesnės sprendimų priėmimo galimybės, mažesnė įtampa darbe. Šiame tyrime stebėta tendencija tarp didesnės IL-6 koncentracijos ir didesnių psichologinių poreikių patenkinimo. IL-6, CypA ir CRB kiekiai kraujyje nebuvo statistiškai reikšmingai susiję su kitais darbo aplinkos veiksniais.

Stresas darbe yra susijęs su nepalankia darbo aplinka - nustatytas ryšys tarp mažų psichologinių poreikių patenkinimo ir sprendimo priėmimo galimybių, silpnos kolegų paramos bei su stresu susijusių sutrikimų (angl. stress-related disorders) paplitimu [15, 30]. Įtampa darbe dažnai, nors ne visada, lemia uždegiminių žymenų kiekio pokyčius [119]. Dideli reikalavimai darbe yra susiję su padidėjusia kraujo CRB koncentracija [120], tačiau kituose tyrimuose nerasta statistiškai reikšmingo ryšio tarp CRB koncentracijos kraujyje ir darbo aplinkos rodiklių [94, 98].

Socialinė parama. Mūsų tyrimo dalyviams dažniau buvo nustatyta stipresnė socialinė parama darbe, stipresnė emocinė parama ir geresnė socialinė integracija. Be to, stebėta teigiama tendencija tarp didesnės kraujo CRB koncentracijos ir blogesnės socialinės integracijos. Nenustatėme ryšio tarp kitų tirtų uždegiminių žymenų ir socialinės paramos veiksnių.

Yra duomenų patvirtinančių socialinės paramos svarbą imuninei sistemai, pvz. artimųjų palaikymas susijęs su mažesnėmis IL-6 ir CRB koncentracijomis kraujyje bei mažesniu uždegimu, priešingai – uždegimo rizika didėja esant įtemptiems santykiams tarp artimiausių žmonių [121]. Maža socialinė parama keičia uždegiminių citokinų išskyrimą tiesiogiai (tai - fiziologinis atsakas organizme) ir netiesiogiai (emocinis stresas, sveikatai kenksmingi elgsenos pokyčiai, depresinė būseną) [49]. Mažiau socialinių ryšių turintiems asmenims nustatytos didesnės IL-6 ir CRB koncentracijos kraujyje [10]. Aprašytas ryšys tarp mažos socialinės paramos darbe ir padidėjusios CRB koncentracijos, nors kituose tyrimuose tokia sąsaja nėra gauta [64, 98, 120].

Asmenybė. Dauguma mūsų tirtų vyrų turėjo geresnius gebėjimus susidoroti su iššūkiais, stipresnę savigarbą, didesnę vidinę darną, jiems būdingas mažesnis priešiško jausmas, stipresnė imersija ir stipresnis išsekimas. Stebėta tendencija tarp didesnės CypA koncentracijos kraujyje ir geresnių gebėjimų susidoroti su gyvenimo iššūkiais bei geresne vidine darną. Be to, nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp didesnės kraujo CRB koncentracijos ir vidinės darnos. Tarp kitų uždegiminių žymenų ir asmenybės rodiklių statistiškai reikšmingas ryšys nenustatytas.

Kitų tyrimų duomenimis, priklausomai nuo lyties ir amžiaus yra nustatomas statistiškai reikšmingas ryšys tarp priešiško jausmo ir kraujo IL-6, CRB koncentracijų [122]. Taip pat, nustatytos uždegiminių žymenų (IL-6 ir CRB kiekio) sąsajos su išsekimu. IL-6 koncentracijos pokyčiai kraujyje yra susiję su gebėjimu susidoroti su gyvenimo iššūkiais, savigarba, vidine darna [125]. Vidinė darna, kurią formuoja suprantamumas (pažinimas), valdomumas (elgesys), prasmingumas (motyvacija), padeda žmogui efektyviai susidoroti su stresinėmis situacijomis ir išvengti nerimo, įtampos būsenų bei depresijos [123].

Depresija. Mūsų tyrimo dalyviams nebuvo nustatyti depresijai būdingi požymiai, todėl uždegiminių žymenų ryšys su depresija buvo statistiškai nereikšmingas. Literatūros šaltinių duomenimis, uždegiminių žymenų kiekis turi nedidelę, bet svarbią sąsają su depresija: depresija sergantiems asmenims būna statistiškai reikšmingai padidėjusi IL-6 ir CRB koncentracijos kraujyje, todėl lėtinis, nedidelis uždegimas yra galima depresijos simptomų pradžios priežastis [125, 126]. Įvardijami ir kiti galimi depresijos rizikos veiksniai, susiję su sisteminiu uždegimu – psichosocialinis stresas, nesubalansuota mityba, fizinis neaktyvumas, nutukimas, rūkymas [127].

6. IŠVADOS

1. Padidėjusio interleukino-6 koncentracija nustatyta 21,6 % tirtų vyrų kraujo serume. Stresas ir psichosocialiniai veiksniai nėra statistiškai reikšmingai susiję su interleukino-6 koncentracija kraujyje.
2. Sveikų vyrų kraujo serumo ciklofilino A koncentracijos mediana sudarė 46,82 ng/mL. Stresas ir psichosocialiniai veiksniai nėra statistiškai reikšmingai susiję su ciklofilino A koncentracija kraujyje.
3. Padidėjusio C reaktyviojo baltymo koncentracija nustatyta 4,4 % tirtų vyrų kraujo serume. Nustatyta statistiškai reikšminga sąsaja tarp C reaktyviojo baltymo koncentracijos ir vidinės darnos jausmo. Stresas ir kiti psichosocialiniai veiksniai nėra statistiškai reikšmingai susiję su C reaktyviojo baltymo koncentracija kraujyje.

7. DARBO TAŠOS KRYPTYS

Nėra daug žinių apie uždegimo sąsajas su įvairiais psichosocialiniais veiksniais ir stresu. Daugiausiai literatūros šaltiniuose aprašyti ir analizuojami uždegiminiai žymenys yra interleukino-6 ir C reaktyvaus baltymo koncentracijos kraujyje. Kadangi rezultatai dažnai būna prieštaringi - reikėtų atlikti didesnės imties ir skirtingų populiacijų tyrimus, taip pat įvykdyti ir ilgalaikį stebėjimą dėl individualių skirtumų. Aplinka, nenuspėjami gyvenimo įvykiai, sveikatos būklė, mityba ir žalingi įpročiai bei daugybė kitų veiksnių sudaro sudėtingas sąlygas objektyviai įvertinti patiriamą stresą.

8. PUBLIKACIJA IR PRANEŠIMAS MAGISTRINIO DARBO TEMA

1. Karčiauskaitė D, Kalinskaitė V, Matuzevičienė R, Burokienė N, Mažeikienė A, Abaravičius JA, Kučinskienė ZA. The relationship of psychosocial factors and stress with inflammatory markers in healthy men. 14th Baltic Congress of Laboratory Medicine. May 10 – 12, 2018, Vilnius, Lithuania. Laboratorinė Medicina 2018, Vol 20 Special Supplement, S26 ir stendinis pranešimas.

9. SUMMARY

THE RELATIONSHIP OF PSYCHOSOCIAL FACTORS AND STRESS WITH INFLAMMATORY MARKERS IN HEALTHY MEN

Keywords: cyclophilin A, interleukin 6, C-reactive protein, chronic stress, psychosocial factors

Introduction: Chronic stress is believed to play a pathophysiological role in various diseases via activating or modulating the immune system. There is growing evidence suggesting that the level of social-environmental stress influence the expression of inflammatory mediators. Caregiving studies provide strong evidence for an association of stress with low-grade inflammation - caregivers show elevated plasma levels of interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) when compared with controls.

Aim: The aim of this study was to evaluate the association between the level of serum inflammatory biomarkers (cyclophilin A (CypA), IL-6, CRP) with psychosocial factors and stress.

Materials and methods: Serum samples were taken from 227 healthy male volunteers (mean age 38 ± 9 , range 25 - 54 years) participating in the ATEROSTRES study. The concentrations of CypA and IL-6 were determined by ELISA, the level of CRP was measured by immunoturbidimetry. Psychosocial factors and stress were assessed by a questionnaire. The questionnaire was classified into three groups - work environment, social support at work and personality.

Results: Statistically significant correlation was found between the levels of IL-6 and CRP ($r = 0,192$, $p = 0,004$), but not between CypA and CRP. The studied population was grouped according to median of CRP and CypA levels ($0,645 \pm 1,018$ mg/L and $46,816 \pm 63,626$ ng/mL, respectively) and by mean of IL-6 level ($5,144 \pm 18,361$ pg/mL). Higher CRP level was identified more often in the group of men with higher sense of coherence ($p = 0,046$). Furthermore, there was a tendency for higher CRP level in the group of men with lower social integration ($p = 0,080$), lower IL-6 level – in the group of men with lower psychological demands ($p = 0,099$) and lower CypA level in the group of men with lower sense of coherence and coping ($p = 0,079$ for both).

Conclusions: The results of our study showed that the level of inflammatory markers was associated with the psychological personality traits of healthy men but was not affected by social-environmental stress factors.

10. NAUDOTOS LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Kudielka BM, Wüst S. Human models in acute and chronic stress: assessing determinants of individual hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and reactivity. *Stress*. 2010;13(1):1-14.
2. Nicolaidis NC, Kyratzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):6-19.
3. Musazzi L, Tornese P, Sala N, Popoli M. Acute or Chronic? A Stressful Question. *Trends Neurosci*. 2017;40(9):525-535.
4. Yang L, Zhao Y, Wang Y, Liu L, Zhang X, Li B, Cuia R. The Effects of Psychological Stress on Depression. *Current Neuropharmacology*. 2015;13(4):494-504.
5. Park CL, Iacocca MO. A stress and coping perspective on health behaviors: theoretical and methodological considerations. *Anxiety Stress Coping*. 2014;27(2):123-37.
6. Bali A, Jaggi AS. Clinical experimental stress studies: methods and assessment. *Rev Neurosci*. 2015;26(5):555-79.
7. Ulrich-Lai YM, Fulton S, Wilson M, Petrovich G, Rinaman L. Stress Exposure, Food Intake, and Emotional State. *Stress*. 2015;18(4):381-399.
8. Costa-Pinto FA, Palermo-Neto J. Neuroimmune interactions in stress. *Neuroimmunomodulation*. 2010;17(3):196-9.
9. Gouin JP, Glaser R, Malarkey WB, Beversdorf D, Kiecolt-Glaser J. Chronic stress, daily stressors, and circulating inflammatory markers. *Health Psychol*. 2012;31(2):264-8.
10. Hänsel A, Hong S, Cámara RJ, von Känel R. Inflammation as a psychophysiological biomarker in chronic psychosocial stress. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(1):115-21.
11. Szabo S, Tache Y, Somogyi A. The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief "letter" to the editor of nature. *Stress*. 2012;15(5):472-8.
12. Won E, Kim Y-K. Stress, the Autonomic Nervous System, and the Immune-kynurenine Pathway in the Etiology of Depression. *Current Neuropharmacology*. 2016;14(7):665-673.
13. Allen AP, Kennedy PJ, Dockray S, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. The Trier Social Stress Test: Principles and practice. *Neurobiology of Stress*. 2017;6:113-126.
14. Guilliams TG, Edwards L. Chronic stress and the HPA axis: Clinical assessment and therapeutic considerations. *Standard*. 2010;9(2):1-12.

15. Stephens MA, Wand G. Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol Res.* 2012;34(4):468-83.
16. Aguilera G. HPA axis responsiveness to stress: implications for healthy aging. *Exp Gerontol.* 2011;46(2-3):90-5.
17. Caratti G, Matthews L, Poolman T, Kershaw S, Baxter M, Ray D. Glucocorticoid receptor function in health and disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(4):441-8.
18. El-Farhan N, Rees DA, Evans C. Measuring cortisol in serum, urine and saliva - are our assays good enough? *Ann Clin Biochem.* 2017;54(3):308-322.
19. Wester VL, van Rossum EF. Clinical applications of cortisol measurements in hair. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):M1-10.
20. Ogłodek E, Szota A, Just M, Moś D, Araszkievicz A. The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression. *Pharmacol Rep.* 2014;66(5):776-81.
21. McEwen BS. Allostasis and the Epigenetics of Brain and Body Health Over the Life Course: The Brain on Stress. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(6):551-552.
22. Novais A, Monteiro S, Roque S, Correia-Neves M, Sousa N. How age, sex and genotype shape the stress response. *Neurobiology of Stress.* 2017;6:44-56.
23. Stankiewicz AM, Swiergiel AH, Lisowski P. Epigenetics of stress adaptations in the brain. *Brain Res Bull.* 2013;98:76-92.
24. Lecic-Tosevski D, Vukovic O, Stepanovic J. Stress and personality. *Psychiatriki.* 2011;22(4):290-7.
25. Villada C, Hidalgo V, Almela M, Salvador A. Individual Differences in the Psychobiological Response to Psychosocial Stress (Trier Social Stress Test): The Relevance of Trait Anxiety and Coping Styles. *Stress Health.* 2016;32(2):90-9.
26. Karb RA, Elliott MR, Dowd JB, Morenoff JD. Neighborhood-level stressors, social support, and diurnal patterns of cortisol: the Chicago Community Adult Health Study. *Soc Sci Med.* 2012;75(6):1038-1047.
27. Larra MF, Schilling TM, Röhrig P, Schächinger H. Enhanced stress response by a bilateral feet compared to a unilateral hand Cold Pressor Test. *Stress.* 2015;18(5):589-96.
28. Minkley N, Schröder TP, Wolf OT, Kirchner WH. The socially evaluated cold-pressor test (SECPT) for groups: effects of repeated administration of a combined physiological and psychological stressor. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;45:119-27.
29. Kolotylova T, Koschke M, Bär KJ, Ebner-Priemer U, Kleindienst N, Bohus M, *et al.* Development of the "Mannheim Multicomponent Stress Test" (MMST). *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2010;60(2):64-72.

30. Nieuwenhuijsen K, Bruinvels D, Frings-Dresen M. Psychosocial work environment and stress-related disorders, a systematic review. *Occup Med (Lond)*. 2010;60(4):277-86.
31. Eurofound and EU-OSHA (2014), Psychosocial risks in Europe: Prevalence and strategies for prevention, Publications Office of the European Union, Luxembourg. [žiūrēta 2018-03-30]. Internetinė prieiga: <<https://osha.europa.eu/en/tools-and-publications/publications/reports/psychosocial-risks-eu-prevalence-strategies-prevention>>.
32. Kivimäki M, Kawachi I. Work Stress as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(9):630.
33. Akbar RE, Elahi N, Mohammadi E, Khoshknab MF. What Strategies Do the Nurses Apply to Cope With Job Stress?: A Qualitative Study. *Global Journal of Health Science*. 2016;8(6):55-64.
34. Boscolo P, Youinou P, Theoharides TC, Cerulli G, Conti P. Environmental and occupational stress and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2008;7:340–343.
35. Dettenborn L, Tietze A, Bruckner F, Kirschbaum C. Higher cortisol content in hair among long-term unemployed individuals compared to controls. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(9):1404-9.
36. Ditzen B, Heinrichs M. Psychobiology of social support: the social dimension of stress buffering. *Restor Neurol Neurosci*. 2014;32(1):149-62.
37. Frisch JU, Häusser JA, Mojzisch A. The Trier Social Stress Test as a paradigm to study how people respond to threat in social interactions. *Front Psychol*. 2015;6:14.
38. Guo J, MrugS, Knight DC. Emotion socialization as a predictor of physiological and psychological responses to stress. *Physiol Behav*. 2017;175:119-129.
39. Kim J. Personality Traits and Body Weight: Evidence Using Sibling Comparisons. *Soc Sci Med*. 2016;163:54-62.
40. Bibbey A, Carroll D, Roseboom TJ, Phillips AC, de Rooij SR. Personality and physiological reactions to acute psychological stress. *Int J Psychophysiol*. 2013;90(1):28-36.
41. Childs E, White TL, de Wit H. Personality traits modulate emotional and physiological responses to stress. *Behavioural pharmacology*. 2014;25(5 0 6):493-502.
42. Noone PA. The Holmes-Rahe Stress Inventory. *Occup Med (Lond)*. 2017;67(7):581-582.
43. Donnellan MB, Ackerman RA, Brecheen C. Extending Structural Analyses of the Rosenberg Self-Esteem Scale to Consider Criterion-Related Validity: Can Composite Self-Esteem Scores Be Good Enough? *J Pers Assess*. 2016;98(2):169-77.

44. Meader N, Moe-Byrne T, Llewellyn A, Mitchell AJ. Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(2):198-206.
45. Luckenbaugh DA, Ameli R, Brutsche NE, Zarate CA Jr. Rating depression over brief time intervals with the Hamilton Depression Rating Scale: standard vs. abbreviated scales. *J Psychiatr Res*. 2015;61:40-5.
46. Verburg-van Kemenade BML, Cohen N, Chadzinska M. Neuroendocrine-immune interaction: Evolutionarily conserved mechanisms that maintain allostasis in an ever-changing environment. *Dev Comp Immunol*. 2017;66:2-23.
47. Deak T, Quinn M, Cidlowski JA, Victoria NC, Murphy AZ, Sheridan JF. Neuroimmune mechanisms of stress: sex differences, developmental plasticity, and implications for pharmacotherapy of stress-related disease. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*. 2015;18(4):367-380.
48. Salim S, Chugh G, Asghar M. Inflammation in anxiety. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2012;88:1-25.
49. Kiecolt-Glaser JK, Gouin JP, Hantsoo L. Close relationships, inflammation, and health. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(1):33-8.
50. Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid regulation of inflammation and its behavioral and metabolic correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1261:55-63.
51. Powell ND, Sloan EK, Bailey MT, Arevalo JM, Miller GE, Chen E, *et al*. Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via β -adrenergic induction of myelopoiesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(41):16574-9.
52. Nasef NA, Mehta S, Ferguson LR. Susceptibility to chronic inflammation: an update. *Arch Toxicol*. 2017;91(3):1131-1141.
53. Hancock RE, Haney EF, Gill EE. The immunology of host defence peptides: beyond antimicrobial activity. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(5):321-34.
54. Carlberg C, Ulven SM, Molnár F. Chronic inflammation and metabolic stress. *Nutrigenomics*. 2016:121–137.
55. Huber-Lang M, Lambris JD, Ward PA. Innate immune responses to trauma. *Nature Immunology*. 2018;19:327-341.
56. Hur J, Yang HT, Chun W, Kim JH, Shin SH, Kang HJ, *et al*. Inflammatory Cytokines and Their Prognostic Ability in Cases of Major Burn Injury. *Ann Lab Med*. 2015;35(1):105-110.

57. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression. *Psychological Bulletin*. 2014;140(3):774-815.
58. Vogelzangs N, de Jonge P, Smit JH, Bahn S, Penninx BW. Cytokine production capacity in depression and anxiety. *Transl Psychiatry*. 2016;6(5):e825.
59. Archer M, Niemelä O, Hämäläinen M, Moilanen E, Leinonen E, Kampman O. The effects of adiposity and alcohol use disorder on adipokines and biomarkers of inflammation in depressed patients. *Psychiatry Res*. 2018;264:31-38.
60. Murphy K, Weaver C. *Janeway's immunobiology*, 9th edition. New York: Garland Science; 2016. p. 1–924.
61. Rohani MG, Parks WC. Matrix remodeling by MMPs during wound repair. *Matrix Biol*. 2015;44-46:113-21.
62. Mino T, Takeuchi O. Post-transcriptional regulation of cytokine mRNA controls the initiation and resolution of inflammation. *Biotechnol Genet Eng Rev*. 2013;29:49-60.
63. Darby IA, Laverdet B, Bonté F, Desmoulière A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2014;7:301-311.
64. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins SL. *Robbins basic pathology*, 9th edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013. p. 29-56.
65. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 Suppl 1:S4-9.
66. Lo D, Feng L, Li L, Carson MJ, Crowley M, Pauza M, *et al*. Integrating innate and adaptive immunity in the whole animal. *Immunol Rev*. 1999;169:225-39.
67. Aoki T, Narumiya S. Prostaglandins and chronic inflammation. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33(6):304-11.
68. Ferguson LR. Chronic inflammation and mutagenesis. *Mutat Res*. 2010;690(1-2):3-11.
69. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(2).
70. Chalaris A, Garbers C, Rabe B, Rose-John S, Scheller J. The soluble Interleukin 6 receptor: generation and role in inflammation and cancer. *Eur J Cell Biol*. 2011;90(6-7):484-94.
71. Scheller J, Garbers C, Rose-John S. Interleukin-6: from basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities. *Semin Immunol*. 2014;26(1):2-12.
72. Taniguchi K, Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Semin Immunol*. 2014;26(1):54-74.

73. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki M, Shiina M. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(4):143-59.
74. Ataie-Kachoie P, Pourgholami MH, Richardson DR, Morris DL. Gene of the month: Interleukin 6 (IL-6). *J Clin Pathol*. 2014;67(11):932-7.
75. Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine*. 2014;70(1):11-20.
76. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295.
77. Yao X, Huang J, Zhong H, Shen N, Faggioni R, Fung M, *et al*. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacol Ther*. 2014;141(2):125-39.
78. Nigro P, Pompilio G, Capogrossi MC. Cyclophilin A: a key player for human disease. *Cell Death Dis*. 2013;4:e888.
79. Camilloni C, Sahakyan AB, Holliday MJ, Isern NG, Zhang F, Eisenmesser EZ, *et al*. Cyclophilin A catalyzes proline isomerization by an electrostatic handle mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(28):10203-10208.
80. Hoffmann H, Schiene-Fischer C. Functional aspects of extracellular cyclophilins. *Biol Chem*. 2014;395(7-8):721-35.
81. Dawar FU, Xiong Y, Khattak MNK, Li J, Lin L, Mei J. Potential role of cyclophilin A in regulating cytokine secretion. *J Leukoc Biol*. 2017;102(4):989-992.
82. Xue C, Sowden M, Berk BC. Extracellular Cyclophilin A, Especially Acetylated, Causes Pulmonary Hypertension by Stimulating Endothelial Apoptosis, Redox Stress, and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(6):1138-1146.
83. Xue Z, Yuan W, Li J, Zhou H, Xu L, Weng J, *et al*. Cyclophilin A mediates the ox-LDL-induced activation and apoptosis of macrophages via autophagy. *Int J Cardiol*. 2017;230:142-148.
84. Jin K, Vaziri ND. Elevated Plasma Cyclophilin A in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients: a Novel Link to Systemic Inflammation. *Iran J Kidney Dis*. 2017;11(1):44-49.
85. Bukrinsky M. Extracellular cyclophilins in health and disease. *Biochimica et biophysica acta*. 2015;1850(10):2087-2095.
86. Piechota-Polanczyk A, Włodarczyk M, Sobolewska-Włodarczyk A, Jonakowski M, Pilarczyk A, Stec-Michalska K, *et al*. Serum Cyclophilin A Correlates with Increased

- Tissue MMP-9 in Patients with Ulcerative Colitis, but Not with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* 2017;62(6):1511-1517.
87. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res.* 2013;56(1):131-42.
 88. Thiele JR, Zeller J, Bannasch H, Stark GB, Peter K, Eisenhardt SU. Targeting C-Reactive Protein in Inflammatory Disease by Preventing Conformational Changes. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:372432.
 89. Slavish DC, Graham-Engeland JE, Smyth JM, Engeland CG. Salivary Markers of Inflammation in Response to Acute Stress. *Brain, behavior, and immunity.* 2015;0:253-269.
 90. Wu Y, Potempa LA, El Kebir D, Filep JG. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biol Chem.* 2015;396(11):1181-97.
 91. Braig D, Nero TL, Koch H-G, Kaiser B, Wang X, Thiele JR, *et al.* Transitional changes in the CRP structure lead to the exposure of proinflammatory binding sites. *Nature Communications.* 2017;8:14188.
 92. Kirstenson M, Kucinskiene Z, Bergdahl B, Calkauskas H, Urmonas V, Orth-Gomer K. Increased Psychosocial Strain in Lithuanian Versus Swedish Men: The LiVicordia Study. *Psychosomatic Medicine.* 1998; 60:277-82.
 93. Human CYPA (Cyclophilin A) ELISA Kit. [žiūrėta 2017-10-15]. Internetinė prieiga: <[https://www.elabscience.com/p-human_cypa\(cyclophilin_a\)_elisa_kit-19420.html#mark_re02](https://www.elabscience.com/p-human_cypa(cyclophilin_a)_elisa_kit-19420.html#mark_re02)>.
 94. Clays E, De Bacquer D, Delanghe J, Kittel F, Van Renterghem L, De Backer G. Associations between dimensions of job stress and biomarkers of inflammation and infection. *J Occup Environ Med.* 2005;47(9):878-83.
 95. Nabi H, Singh-Manoux A, Shipley M, Gimeno D, Marmot MG, Kivimaki M. Do psychological factors affect inflammation and incident coronary heart disease: the Whitehall II Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(7):1398-406.
 96. Wardle J, Chida Y, Gibson EL, Whitaker KL, Steptoe A. Stress and adiposity: a meta-analysis of longitudinal studies. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(4):771-8.
 97. Nazmi A, Victora CG. Socioeconomic and racial/ethnic differentials of C-reactive protein levels: a systematic review of population-based studies. *BMC Public Health.* 2007;7:212.
 98. Hemingway H, Shipley M, Mullen MJ, Kumari M, Brunner E, Taylor M, *et al.* Social and psychosocial influences on inflammatory markers and vascular function in civil servants (the Whitehall II study). *Am J Cardiol.* 2003;92(8):984-7.

99. Gimeno D, Ferrie JE, Elovainio M, Pulkki-Raback L, Keltikangas-Jarvinen L, Eklund C, *et al.* When do social inequalities in C-reactive protein start? A life course perspective from conception to adulthood in the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Int J Epidemiol.* 2008;37(2):290-8.
100. Koster A, Bosma H, Penninx BW, Newman AB, Harris TB, van Eijk JT, *et al.* Association of inflammatory markers with socioeconomic status. Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(3):284-90.
101. Loucks EB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Larson MG, Berkman LF, Benjamin EJ. Social networks and inflammatory markers in the Framingham Heart Study. *J Biosoc Sci.* 2006;38(6):835-42.
102. Ramsay S, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, Morris RW, Wannamethee SG. Relationships of inflammatory and haemostatic markers with social class: results from a population-based study of older men. *Atherosclerosis.* 2008;197(2):654-61.
103. Petersen KL, Marsland AL, Flory J, Votruba-Drzal E, Muldoon MF, Manuck SB. Community socioeconomic status is associated with circulating interleukin-6 and C-reactive protein. *Psychosom Med.* 2008;70(6):646-52.
104. Dowd JB, Goldman N. Do biomarkers of stress mediate the relation between socioeconomic status and health? *Journal of Epidemiology and Community Health.* 2006;60(7):633-639.
105. Brydon L, Edwards S, Mohamed-Ali V, Steptoe A. Socioeconomic status and stress-induced increases in interleukin-6. *Brain Behav Immun.* 2004;18(3):281-90.
106. Eklund CM. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Adv Clin Chem.* 2009;48:111-36.
107. Hintikka J, Lehto SM, Niskanen L, Huotari A, Herzig KH, Koivumaa-Honkanen H, *et al.* Unemployment and ill health: a connection through inflammation? *BMC Public Health.* 2009;9:410.
108. McDade TW, Hawkey LC, Cacioppo JT. Psychosocial and behavioral predictors of inflammation in middle-aged and older adults: the Chicago health, aging, and social relations study. *Psychosom Med.* 2006;68(3):376-81.
109. Rosvall M, Engström G, Janzon L, Berglund G, Hedblad B. The role of low grade inflammation as measured by C-reactive protein levels in the explanation of socioeconomic differences in carotid atherosclerosis. *Eur J Public Health.* 2007;17(4):340-7.

110. Lubbock LA, Goh A, Ali S, Ritchie J, Whooley MA. Relation of low socioeconomic status to C-reactive protein in patients with coronary heart disease (from the heart and soul study). *Am J Cardiol.* 2005;96(11):1506-11.
111. Alley DE, Seeman TE, Ki Kim J, Karlamangla A, Hu P, Crimmins EM. Socioeconomic status and C-reactive protein levels in the US population: NHANES IV. *Brain Behav Immun.* 2006;20(5):498-504.
112. Schultze-Florey CR, Martínez-Maza O, Magpantay L, Breen EC, Irwin MR, Gündel H, *et al.* When grief makes you sick: bereavement induced systemic inflammation is a question of genotype. *Brain Behav Immun.* 2012;26(7):1066-71.
113. Akbaraly TN, Shipley MJ, Ferrie JE, Virtanen M, Lowe G, Hamer M, Kivimaki M. Long-term adherence to healthy dietary guidelines and chronic inflammation in the prospective Whitehall II study. *Am J Med.* 2015;128(2):152-160.
114. Julia C, Meunier N, Touvier M, Ahluwalia N, Sapin V, Papet I, *et al.* Dietary patterns and risk of elevated C-reactive protein concentrations 12 years later. *Br J Nutr.* 2013;110(4):747-54.
115. Ahluwalia N, Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2013;39(2):99-110.
116. Itariu BK, Zeyda M, Leitner L, Marculescu R, Stulnig TM. Treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids overcomes the inverse association of vitamin D deficiency with inflammation in severely obese patients: a randomized controlled trial. 2013;8(1):e54634.
117. Catalina-Romero C, Calvo E, Sánchez-Chaparro MA, Valdivielso P, Sainz JC, Cabrera M, *et al.* The relationship between job stress and dyslipidemia. *Scand J Public Health.* 2013;41(2):142-9.
118. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(7):1126-67.
119. Nakata A. Psychosocial job stress and immunity: a systematic review. *Methods Mol Biol.* 2012;934:39-75.
120. Schnorpfeil P, Noll A, Schulze R, Ehlert U, Frey K, Fischer JE. Allostatic load and work conditions. *Soc Sci Med.* 2003;57(4):647-56.
121. Yang YC, Schorpp K, Harris KM. Social support, social strain and inflammation: evidence from a national longitudinal study of U.S. adults. *Soc Sci Med.* 2014;107:124-35.

122. Boisclair DJ, Moskowitz DS, Tardif JC, D'Antono B. The relation between hostility and concurrent levels of inflammation is sex, age, and measure dependent. *J Psychosom Res.* 2014;76(5):384-93.
123. Arvidsdotter T, Marklund B, Taft C, Kylén S. Quality of life, sense of coherence and experiences with three different treatments in patients with psychological distress in primary care: a mixed-methods study. *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 2015;15:132.
124. Marteinsdottir I, Ernerudh J, Jonasson L, Kristenson M, Garvin P. Psychological Resources Are Independently Associated with Markers of Inflammation in a Middle-Aged Community Sample. *International Journal of Behavioral Medicine.* 2016;23(5):611-620.
125. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord.* 2013;150(3):736-44.
126. Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord.* 2012;139(3):230-9.
127. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Steven Moylan, *et al.* So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine.* 2013;11:200.

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju prof., habil. dr. Z. Kučinskienei už galimybę studijuoti Medicinos biologijos magistrantūros studijų programoje.

Norėčiau padėkoti mokslinio darbo vadovui prof. Jonui Algiui Abaravičiui už nuoširdų bendravimą, kantrybę, kritines pastabas ir naudingus patarimus rašant magistro baigiamąjį darbą.

Esu labai dėkinga Doc. Dovilei Karčiauskaitei už pagalbą renkant mokslinio tyrimo duomenis ir vertingas konsultacijas.

Dėkoju Tomai Tamulevičienei už apmokymus ir pagalbą atliekant laboratorinius tyrimus.