

VILNIAUS UNIVERSITETAS

ARVYDAS KAMINSKAS

**RIEBALŲ RŪGŠČIŲ SUDĖTIES TYRIMŲ SVARBA LĖTINIŲ  
NEINFEKCINIŲ LIGŲ ETIOPATOGENEZEI IR JŲ  
PREVENCIJAI**

Habilitacijos procedūrai teikiamų mokslo darbų apžvalga  
Biomedicinos mokslai, medicina (07B)

Vilnius 2009

ISBN 978-9955-33-391-3

## Turiny

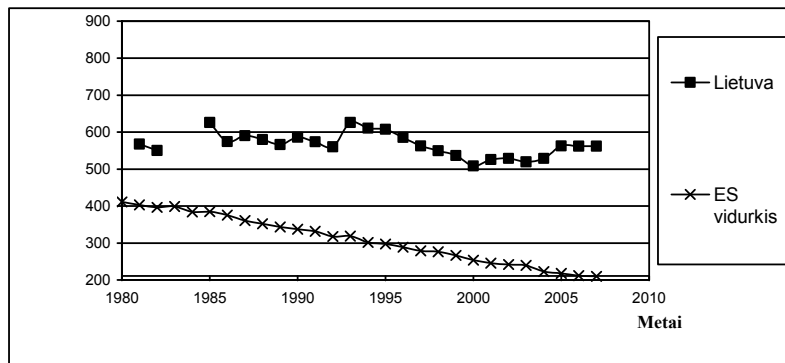
1. Įvadas.....	4
2. Darbo tikslas.....	11
3. Darbo uždaviniai.....	11
4. Darbo aktualumas ir naujumas.....	12
5. Tyrimo medžiaga ir metodai.....	12
6. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas.....	16
6.1. Lietuvos ir Švedijos vyrų klinikiniai ir metaboliniai ypatumai, riebalinio audinio riebalų rūgščių sudėtis .....	16
6.2. Lietuvos ir Švedijos vyrų mažo tankio lipoproteinų riebalų rūgščių sudėties, jautrumo oksidacijai ir kraujo plazmos riebaluose tirpių vitaminų antioksidatorių koreliacinių ryšių vertinimas.....	19
6.3. Oksidacijos produktų – oksisterolių koncentracijų kraujo plazmoje palyginimas Lietuvos ir Švedijos vyrų grupėse.....	25
6.4. Koronarine širdies liga sergančių asmenų kraujo riebalų rūgščių sudėties ypatumai.....	26
6.5. Priešdiabetinės būklės ir sergančių II tipo cukriniu diabetu asmenų pilvo poodinio riebalinio audinio riebalų rūgščių sudėties pokyčiai bei ryšys su kraujo serumo adipokiniais.....	29
6.6. Lėtine kepenų liga sergančių asmenų pilvo poodinio riebalinio audinio riebalų rūgščių sudėties vertinimas.....	33
6.7. Vaikų, sergančių steroidams jautriu nefroziniu sindromu, kraujo serumo riebalų rūgščių sudėtis ir žuvų taukų n3 riebalų rūgščių įtaka jų kraujo lipidams.....	35
7. Išvados.....	40
8. Numatomų mokslinių tyrimų kryptys ir perspektyvos.....	41
9. Cituojami literatūros šaltiniai.....	42
10. Habilitacijos procedūroje apibendrinamų mokslo darbų sąrašas.....	45

### Sutrumpinimai:

AR – arachidono rūgštis  
Ch – cholesterolis  
ChE – cholesterolio esteriai  
CD – cukrinis diabetas  
DTL – didelio tankio lipoproteinai  
EPR – eikozapenteno rūgštis  
FL – fosfolipidai  
GTS – gliukozės toleravimo sutrikimas, arba sutrikusi alkio glikemija  
KMI – kūno masės indeksas  
KŠL – koronarinė širdies liga  
LMTL – labai mažo tankio lipoproteinai  
MNRR – mononesočiosios riebalų rūgštys  
MTL – mažo tankio lipoproteinai  
NKA – nestabili krūtinės angina  
PNRR – polinesočiosios riebalų rūgštys  
SJNS – steroidams jautrus nefrozinis sindromas  
SKA – stabili krūtinės angina  
SRR – sočiosios riebalų rūgštys  
ŪKS – ūminis koronarinis sindromas  
TG – triacilgliceroliai  
Σ – suma

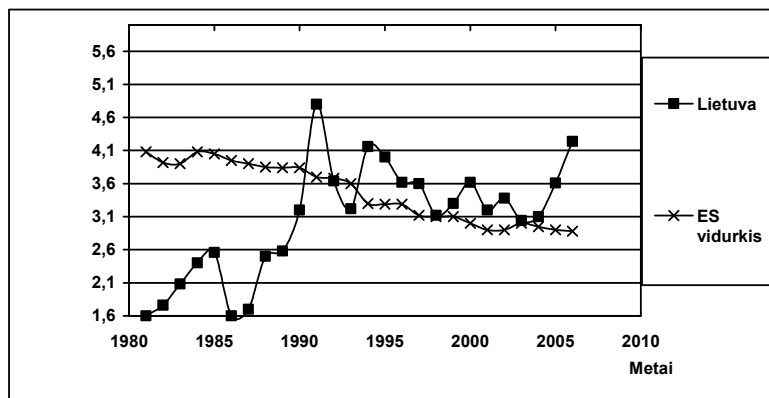
## 1. Įvadas

Lietuvai tapus nepriklausoma valstybe, pereinant prie rinkos ekonomikos, iš esmės pasikeitė žmonių gyvenama ir socialinė aplinka. Pažymėtina, kad 1990–1995 m. Lietuvoje ypač pablogėjo numatomo viso gyvenimo trukmės ir mirtingumo nuo širdies ir kraujagyslių ligų rodikliai, palyginti su Europos Sąjungos šalių vidurkiu (1 pav.) [1].

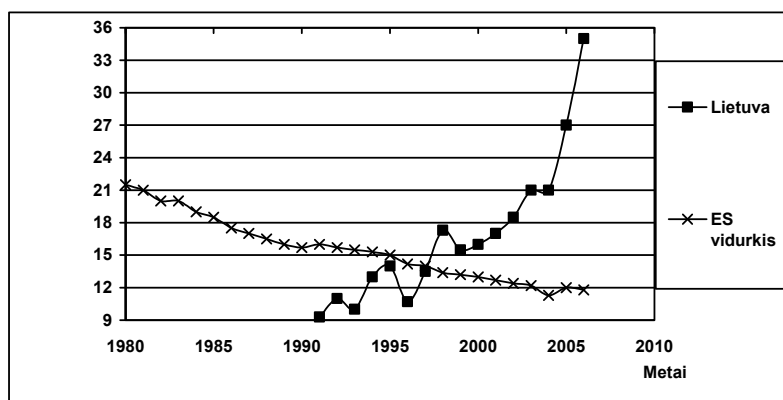


1 pav. Mirtingumas nuo širdies ir kraujagyslių ligų (100 000 gyventojų) Lietuvoje ir Europos Sąjungoje

Sveikatos informacijos centro duomenimis, Lietuvoje mirtingumas nuo kraujotakos sistemos ligų yra didelis ir 2007 m. sudarė 53,3 proc. visų mirties atvejų [2]. Mirtingumas nuo tokių lėtinių neinfekcinių ligų kaip cukrinis diabetas, lėtinės kepenų ligos pastaruoju metu mūsų šalyje yra gerokai didesnis negu Europos Sąjungos vidurkis (2 pav. ir 3 pav.) [1].



2 pav. Mirtingumas nuo cukrinio diabeto (100 000 gyventojų) Lietuvoje ir Europos Sąjungoje



3 pav. Mirtingumas nuo lėtinių kepenų ligų ir kepenų cirozės (100 000 gyventojų) Lietuvoje ir Europos Sąjungoje

2007 metais pagal standartizuotą mirtingumo nuo širdies ir kraujagyslių ligų rodiklį Lietuva užėmė trečią vietą tarp Europos Sąjungos šalių. Dažniausiai pasitaikanti širdies ir kraujagyslių ligų raiškos forma – koronarinė širdies liga (KŠL).

Epidemiologiniai tyrimai atskleidė svarbiausius KŠL rizikos veiksnius [3, 4] – hiperlipidemiją, rūkymą, padidėjusį kraujospūdį ir cukrinį diabetą. Aterosklerozės procesas, kuris lemia KŠL išsivystymą, prasideda anksti dėl subtilių ir sudėtingų biocheminių, ląstelinių pokyčių, dėl kurių ilginiui suformuoja aterosklerozinę plokštelę. Tai ilgas procesas. Pastaraisiais metais atsirado daug naujų metodų aterosklerozei ir jos komplikacijoms nustatyti, jas tirti ir gydyti. Tai leido atskleisti naujus veiksnius ir aterosklerozės mechanizmus – lipidų peroksidaciją, uždegimą ir imuninį atsaką.

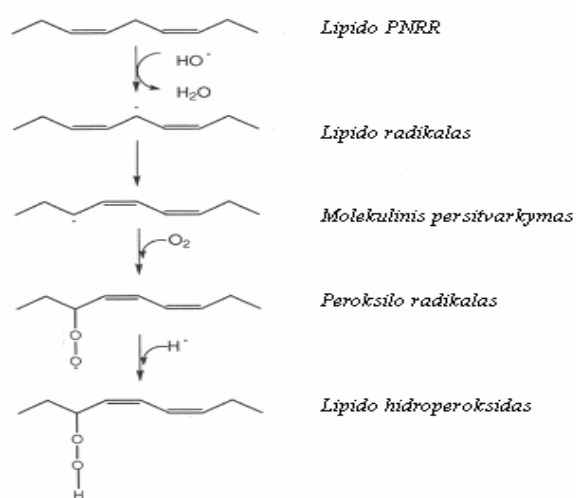
M.S. Brown ir J.L. Goldstein įrodė mažo tankio lipoproteinų (MTL) receptorių vaidmenį patenkant MTL į makrofagus. Jie pirmieji nustatė, kad normalūs kraujyje MTL nesukelia makrofagų virtimo putotomis ląstelėmis, kurios lemia tolesnį kraujagyslės sienelės pažeidimą. Eksperimentiniai darbai parodė, kad chemiškai modifikuoti MTL (acetilinti) sukelia nekontroliuojamą makrofagų virtimą putotomis ląstelėmis. Šie acetilinti MTL į ląstelę patenka nespecifiniu būdu, dalyvaujant acetil-MTL receptoriams („valymo“ receptoriams). D. Steinberg teigia, kad vietoje acetilintų MTL žmogaus organizme susidaro oksiduoti [5]. Inkubuojant MTL su endotelio ląstelėmis ir metalų jonais buvo įrodyta oksidacinė MTL modifikacija ir padidėjęs tokių lipoproteinų kaupimasis makrofaguose bei lygiųjų raumenų ląstelėse [6, 7].

H. Esterbauer su kolegomis apibendrino fizikines, chemines ir biologines oksiduotų MTL savybes [8]. Oksidacinė MTL modifikacija lemia spartesnį jų patekimą į ląsteles nespecifiniu būdu ir sumažina jų patekimą per MTL receptorių, didina MTL neigiamą krūvį ir tankį. Oksiduotuose MTL sumažėja polinesočiųjų riebalų rūgščių (PNRR) ir padidėja oksiduoto cholesterolio koncentracija, vyksta apoproteino B (apo B) fragmentacija, padidėja lipoproteinų chemotaksis monocitams ir citotoksiškumas. Šios savybės buvo patvirtintos inkubuojant išskirtus natyvius MTL su kintamo valentingumo metalų jonais, inicijuojančiais lipidų peroksidaciją [8, 9]. Oksiduoti MTL mažina endotelio azoto oksido atsipalaidavimą, didina monocitų adheziją prie endotelio (intensyvėjant adhezinių molekulių raiškai) ir pastarojo pralaidumą. Dėl to monocitai, T-limfocitai greičiau skverbiasi į subintimą, joje fagocituoja ir oksiduoja MTL, taip tapdami putotomis ląstelėmis, kurios skatina tolesnį aterosklerozinės plokštelės susidarymą.

Tokiems oksidacijos procesams neabejotinai svarbūs vitaminai antioksidatoriai. Pagrindinis MTL antioksidatorius yra  $\alpha$ -tokoferolis. Nustatyta, kad

viena MTL dalelė turi šešias septynias  $\alpha$ -tokoferolio molekules [10]. Be to, MTL turi ir kitų antioksidatorių:  $\gamma$ -tokoferolio,  $\beta$ - ir  $\alpha$ -karotenu, likopeno, ubichinono-10 ir įvairių ksantino darinių. Manoma, kad pagrindinis antioksidatoriaus vaidmuo MTL dalelėje, slopinant peroksidinę lipidų oksidaciją, tenka tokoferoliui. H. Esterbauer nustatė, jog vario jonais sukėlus MTL oksidaciją,  $\alpha$ -tokoferolis pirmasis sunaudojamas „antioksidacinei gynybai“, o  $\beta$ -karotenas – paskutinis.

Riebalų rūgštys (RR) taip pat yra oksidacijos žymenys, nes kaip substratai dalyvauja lipidų peroksidacijoje. Jautriausios peroksidacijai – polinesočiosios riebalų rūgštys (PNRR). Lipidų peroksidacija (4 pav.) yra pirmas MTL oksidacinės modifikacijos etapas, kurį inicijuoja laisvieji radikalai. Tai atomai ir molekulės, turintys vieną ar daugiau nesuporintų elektronų. Lipidų peroksidacija vyksta trimis etapais: iniciacijos, dauginimosi ir dekomensacijos. Pirmajame etape laisvieji radikalai iš fosfolipidiniame sluoksnyje esančios PNRR paima vandenilį. Dažniausiai šį procesą pradeda hidroksilo ir lipido peroksilo radikalai. RR molekulės struktūra, netekusi vieno vandenilio, persitvarko ir tampa dieniniu konjugatu.



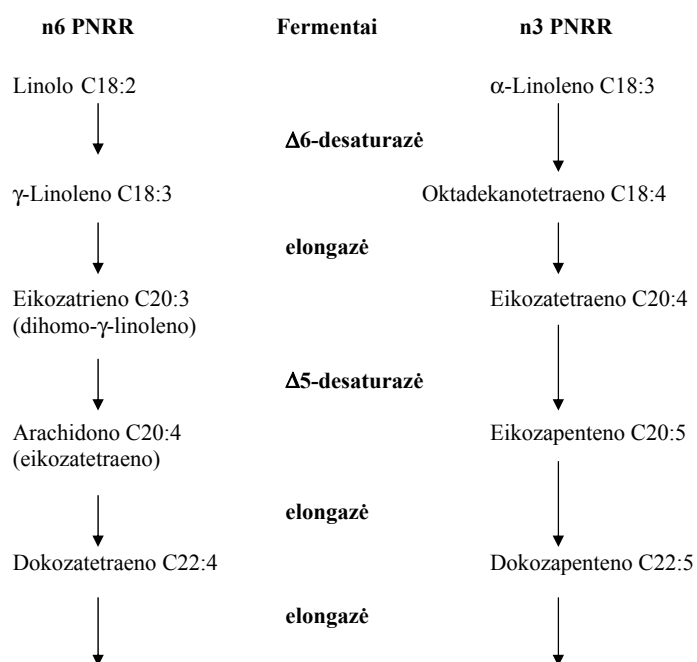
**4 pav.** Lipidų peroksidacija

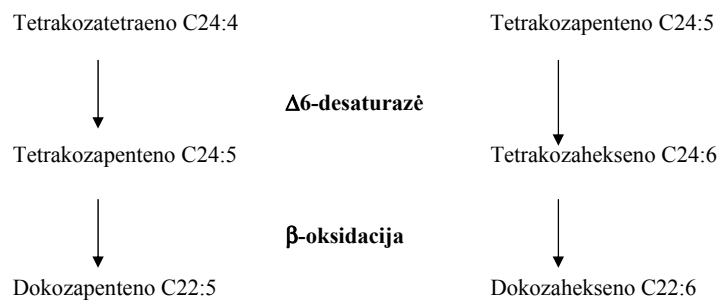
Tokios molekulės sugeria 234 nm ilgio bangas ultravioletinio spektro dalyje, todėl gali būti tiriamos spektrofotometriniais metodais. PNRR dieniniai konjugatai gali reaguoti vieni su kitais susidarant skersiniams ryšiams tarp molekulių arba



aerobinėmis sąlygomis reaguoti su deguonimi susidarant lipidų peroksidų radikalams. Tolesnis etapas – oksidacijos produktų dauginimasis. Lipidų peroksidų radikalai atima vandenilius iš gretimų PNRR ir pagamina naujus lipidų radikalus, o paskui – lipidų hidroperoksidus. Lipidų hidroperoksidai skyla į įvairius produktus: malondialdehidą, 4-hidroksinonenalą. Be to, MTL dalelėje esantis apo B, taip pat gali būti chemiškai modifikuojamas. Malondialdehidas prisijungia prie apo B užblokuodamas liziną ir sumažina MTL giminingumą apo B receptoriams. Tokie modifikuoti MTL į ląstelę patenka nespecifiškai per nespecifinius – „valymo“ receptorius [5].

Reikia pažymėti, kad žmogaus organizmui svarbios nepakeičiamosios RR – linolo C18:2n6 ir  $\alpha$ -linoleno C18:3n3. Jos nesintetina organizme, todėl turi būti gaunamos su maistu. N3 ir n6 PNRR negali virsti vienos kitomis ir todėl abi turi būti mūsų maiste. Patekusios į organizmą,  $\alpha$ -linoleno C18:3n3 ir linolo C18:2n6 riebalų rūgštys yra veikiamos fermentų, kurie pailgina anglies atomų grandinę prijungdami po du anglies atomus ir sintetina papildomų dvigubųjų ryšių (5 pav.).





**5 pav.** Ilgagrąndinių n6 ir n3 PNRR sintezė

PNRR yra puikus energijos šaltinis (β-oksidacijai), jos naudojamos membranų sintezei, taip pat ląstelėse iš jų sintetinami eikozanoidai – biologiškai aktyvios molekulės. Eikozanoidai sintetinami iš 20 anglies atomų turinčių PNRR – eikozatrieno C20:3n6, eikozatetraeno C20:4n6 (arachidono) ir eikozapenteno rūgščių C20:5n3.

Leukotrienai, prostaglandinai, tromboksanai, prostaciklinai, lipoksinai ir hidroksiribalų rūgštys yra svarbūs savo poveikiu įvairioms ląstelių funkcijoms – kraujagyslių funkcinės būklės reguliacijai, trombocitų agregacijai, leukocitų chemotaksiui, ląstelių augimui. Eikozanoidai veikia labai trumpai, nes greitai suyra, todėl jie veikia tik sintezės vietoje. Įvairios ląstelės sintetina skirtingus eikozanoidus. Pavyzdžiui, trombocituose sintetinami tromboksanai, endotelio ląstelėse – prostaciklinai.

Gaunant su maistu per daug arba per mažai RR, gali atsirasti tam tikrų sveikatos sutrikimų. Dažnai RR disbalanso priežastimi tampa per gausus gyvūninių ir nepakankamas augalinių riebalų vartojimas. Tai gali paskatinti lėtinių neinfekcinių ligų vystymąsi [11].

Kliniškai diagnozuojant ir koreguojant šiuos sutrikimus svarbu įvertinti RR sudėtį. Tokiam tyrimui gali būti naudojama kraujo plazma, riebalinis audinys, ląstelių membranos. Norint susieti ligos patogenezę su RR disbalansu, analizei yra tinkamesnis riebalinis audinys, nes jo sudėties pokyčiai lėtesni, mažiau veikiami įvairių veiksnių ir parodo kelerių pastarųjų metų žmogaus mitybą, o kraujo plazma – tik poros pastarųjų savaitų [12, 13].

Cholesterolio (Ch) koncentracijos kraujyje padidėjimas – klasikinis aterosklerozės rizikos veiksnys. Cholesterolis sintetinamas visuose audiniuose, bet daugiausia jo pagamina kepenys. Tai molekulė, naudojama membranų sintezei, steroidinių hormonų, tulžies rūgščių ir D vitamino gamybai. Oksisteroliai yra Ch oksidacijos produktai, pasižymintys įvairiu biologiniu aktyvumu, ir kai kurie jų svarbūs aterosklerozės patogenezei [14]. Oksisterolių rasta žmogaus audiniuose, plazmos lipoproteinuose ir aterosklerozinėse plokštelėse [15]. Paaiškėjo, kad oksisteroliai gali susidaryti organizme iš cholesterolio veikiant laisviesiems radikalams, jų daugiau gaunama su keptais ar virtais maisto produktais.

## **2. Darbo tikslas**

Įvertinti riebalų rūgštis kaip lėtinių neinfekcinių ligų etiopatogenezės ir jų prevencijos biožymenis.

## **3. Darbo uždaviniai**

1. Įvertinti riebalinio audinio riebalų rūgščių sudėtį – ilgalaikės mitybos kokybinį žymenį – tiriant sveikus Lietuvos ir Švedijos vyrus.
2. Nustatyti ir palyginti MTL oksidacijos rodiklius, riebalų rūgščių sudėtį bei kraujo plazmos riebaluose tirpių vitaminų antioksidatorių kiekį skirtingose populiacinėse grupėse.
3. Nustatyti ir palyginti Lietuvos ir Švedijos vyrų oksisterolių koncentracijas kraujo plazmoje.
4. Nustatyti ir įvertinti riebalų rūgščių sudėtį bei jos pokyčius sergančiųjų KŠL asmenų kraujyje.
5. Įvertinti priešdiabetinės būklės ir sergančių II tipo cukriniu diabetu asmenų pilvo poodinio riebalinio audinio riebalų rūgščių sudėties pokyčius ir ryšį su adipokinais.
6. Nustatyti ir įvertinti lėtine kepenų liga sergančių asmenų pilvo poodinio riebalinio audinio riebalų rūgščių sudėtį.
7. Įvertinti n3 PNRR poveikį gydant nefroziniu sindromu sergančius vaikus.

#### **4. Darbo aktualumas ir naujumas**

Keičiantis socialinėms ir ekonominėms sąlygoms, keičiasi ir veiksniai, turintys įtakos sergamumui ir mirtingumui. Mirtingumas nuo lėtinių neinfekcinių ligų Vakarų bei Rytų Europos šalių populiacijose skiriasi. 1994 metais Lietuvos vidutinio amžiaus vyrų mirtingumas nuo KŠL buvo keturis kartus didesnis nei to paties amžiaus Švedijos vyrų ir iki šių dienų atotrūkis išlieka.

Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad cukrinis diabetas yra kita labai paplitusi lėtinė neinfekcinė liga ir sergamumas šia liga auga visame pasaulyje. Mokslininkai pripažino, kad svarbūs veiksniai, lemiantys sergamumą cukriniu diabetu, yra mažas fizinis aktyvumas, netinkama mityba ir nutukimas.

Sveikatos informacijos centro duomenimis, 2006 m. Lietuvoje gyveno 19 proc. nutukusių 20–64 metų amžiaus moterų ir 21 proc. to paties amžiaus nutukusių vyrų.

Linčiopingo–Vilniaus koronarinės širdies ligos rizikos veiksnių vertinimo studija (*LiVicordia*) parodė, kad remiantis klasikiniais rizikos veiksniais ne visuomet galima paaiškinti didesnę sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis Lietuvoje. Todėl naujų rizikos veiksnių paieška ir tyrimas tampa vis aktualesni. Unikalus *LiVicordia* studijos tyrimai, ypač riebalų rūgščių ir oksidacijos rodiklių analizė, leido atskleisti naujus veiksnius, darančius įtaką skirtingam sergamumui širdies ir kraujagyslių ligomis. Panašių tyrimų Lietuvoje nebuvo atlikta.

Žmogaus organizmo RR turi glaudų ryšį su kitų medžiagų apykaita. Gaunant su maistu per daug arba per mažai RR, atsiranda tam tikrų sveikatos sutrikimų. Dažnai RR disbalanso priežastimi tampa per gausus gyvūninių ir nepakankamas augalinių riebalų vartojimas. Tai skatina lėtinių neinfekcinių ligų atsiradimą. Todėl organizmo RR sudėties tyrimas ir sąsajų su kitais rodikliais vertinimas tampa aktualus nagrinėjant lėtinių neinfekcinių ligų patogenezę.

#### **5. Tyrimo medžiaga ir metodai**

##### **Tiriamieji asmenys**

1993–1994 metais atliktos *LiVicordia* I ir II studijos tyrė Vilniaus (n=200) ir Linčiopingo (Švedija) (n=200) sveikus vidutinio amžiaus vyrus, pasirinktus atsitiktinės atrankos būdu. Neįtraukimo į studiją kriterijai buvo sunkios ūminės ar lėtinės ligos, kurios galėjo sutrukdyti dalyvauti studijoje ar turėti įtakos tyrimo

rezultatams. *LiVicordia* studijoje dalyvavę asmenys buvo tiriami VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose ir Linčiopingo universiteto ligoninėje.

Siekiant įvertinti oksisterolių koncentraciją žmonėms, pasižymintiems skirtingu sergamumu širdies ir kraujagyslių ligomis, buvo atrinkta ir iširta 100 asmenų – po 50 Vilniuje ir Linčiope.

KŠL sergančių asmenų grupę sudarė 52 VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų ligoniai, iš kurių 14-ai ligonių nustatytas miokardo infarktas, bet elektrokardiogramoje nebuvo Q dantelio pakitimų (MI Q-), 8 ligoniai turėjo miokardo infarktą ir elektrokardiogramoje buvo matomi Q dantelio pakitimai (MI Q+), 18 ligonių sirgo nestabilia krūtinės angina (NKA), o 12 ligonių – stabilia krūtinės angina (SKA). Ligoniai, sirgę Q- miokardo infarktu ir NKA, sudarė ūminio koronarinio sindromo grupę (ŪKS). Šio tyrimo sveikųjų grupę sudarė 10 žmonių. Sveikų asmenų ir ligonių amžiaus vidurkis – 60 metų.

Priešdiabetinės būklės ir cukralige sergančių asmenų grupę sudarė 81 asmuo: 29 ligoniai, sergantys II tipo cukriniu diabetu (CD), 28 asmenys, turintys gliukozės toleravimo sutrikimą, arba sutrikusią alkio glikemiją (GTS), bei 24 sveiki tiriamieji. Sergantiems CD asmenims nebuvo nustatyta sunkių ilgalaikių komplikacijų – mikroalbuminurijos, neuropatijos, periferinių kraujagyslių ligų, pasireiškiančių sunkiai gyjančiomis opomis, taip pat iki tyrimo jie nebuvo gydyti gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistais. Į tyrimą nebuvo įtraukti asmenys, sergantys širdies ir kraujagyslių ligomis, miokardo infarktu, išemine širdies liga, kepenų ir inkstų ligomis, turintys sunkų lipidų apykaitos sutrikimą (triacilglicerolių >600 mg/dl) arba sergantys lėtinėmis ligomis, kurias būtina aktyviai gydyti.

Lėtinės kepenų ligos grupę sudarė 24 asmenys – tai virusiniu C hepatitu sergantys ligoniai, kuriems histologiškai yra patvirtinta hepatosteatozė. Jų amžius – nuo 25 iki 60 metų.

Ištyrėme 48 vaikus, sergančius steroidams jautriu nefroziniu sindromu.

#### **Pilvo poodinio riebalinio audinio biopsija**

Pilvo poodinio riebalinio audinio biopsija atliekama sukėlus vietinę nejautrą. Apatinėje pilvo srityje, suėmus odos raukšlę, adata praduriama oda ir patekus į poodinį riebalinį audinį trimis keturiais stūmokliniais judesiais švirkštu paimamas audinio gabalėlis (apie 20–40 mg).

### **Oksisterolių koncentracijos nustatymas kraujo plazmoje**

Oksisteroliai buvo tiriami masių spektrometrijos metodu [16]. Žymėtasis sunkusis vandenilis buvo trumpai naudojamas kaip vidinis standartas, kurį pridėdavome prie 1 ml kraujo plazmos bandinio. Toliau į bandinių mėgintuvėlius buvo pilama kalio šarmo (0,35 mol/l) ir 2 val. laikoma argono aplinkoje. Paskui gautas tirpalas neutralizuojamas ir lipidai išskiriami naudojant chloroformo ir metanolio mišinį. Oksicholesteroliai nuo cholesterolio atskiriami chromatografiškai. Oksisterolių frakcija buvo veikama piridino, heksametildisiloksano ir trimetilchlorosilano (3:2:1) mišiniu, kad jų alkoholinės grupės pasikeistų trimetilsililesterinėmis grupėmis. Toliau junginių mišinys buvo tiriamas dujų chromatografijos – masių spektrometrijos būdu.

### **MTL jautrumo oksidacijai nustatymas**

Išskiriami MTL ir tiriamas jų jautrumas oksidacijai *Kleinveld* metodu [17]. Tuo tikslu druskos tirpalas užpilamas ant mėgintuvėlyje esančios kraujo plazmos ir ultracentrifuguojama 4 val. esant 120 000 g ir 4 °C (Centrikon T-2070). MTL turinti frakcija atskiriama ir vėl ultracentrifuguojama 18 val. Toliau MTL baltymas nustatomas *Lowry* metodu [18]. Kitą dieną 1 ml MTL tirpalo sluoksnio dializuojama tamsoje 20 val. prieš 4 l tirpalo (10 μmol/l EDTA ir 0,1 mg/l chloramfenikolio) ir perfiltruojama per 0,45 μm filtrą. Po to MTL atskiedžiami buferiniu tirpalu be EDTA iki 25 μg/ml baltymo koncentracijos ir 1 μmol/l EDTA. Galiausiai MTL oksidacija inicijuojama CuSO<sub>4</sub> (5 μmol/l). MTL oksidacijos kinetika tirama spektrofotometriškai (234 nm; 30 °C). Šviesos absorbcija matuojama 4 val. kas 2 min. Oksidacijos greitis ir dieninių konjugatų gamyba apskaičiuojama naudojant ekstinkcijos koeficientą 29 500 l · mol<sup>-1</sup> · cm<sup>-1</sup> ir išreiškiami atitinkamai – nmol·min<sup>-1</sup> · mg<sup>-1</sup> MTL baltymo ir nmol/mg MTL baltymo.

### **Vitaminų antioksidatorių nustatymas**

α-, β- ir γ-tokoferolių tyrimai atlikti aukšto slėgio skysčių chromatografu pagal *Öhrewall* metodą [19].

### **Riebalų ekstrakcija ir riebalų rūgščių metilo esterių gavimas**

Gauti riebalinio audinio gabalėliai homogenizuojami. Riebalų ekstrakciją vykdoma 20 ml chloroformo ir metanolio mišiniu (tūrių santykis 2:1) pagal *Folch* metodą [20]. Mėginys, užpildas šiuo mišiniu, statomas į kratytuvą kambario temperatūroje 30 min. Ekstraktas perfiltruojamas į mėgintuvėlį su padalomis per popierinį filtrą. Į

mėgintuvėlio turinį (20 ml) įpylus distiliuoto vandens 1/5 viso tūrio, t. y. maždaug 4 ml, viskas gerai sumaišoma ir nakčiai paliekama nusistovėti. Kitą dieną mėgintuvėlio viršutinis (vandens) sluoksnis nusiurbiamas, o apatinis perfiltruojamas į metilinio kolbą per popierinį filtrą su bevandeniu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Kolbos turinio skystoji dalis išgarinama naudojant azotą. Į kolbą įpylus 10 ml metanolio ir 1 ml HCl, pastaroji prijungiama prie grįžtamo šaldytuvo ir vykdomas transesterifikavimas 2 val. 100 °C temperatūroje [21], naudojant verdančio vandens vonelę. Toliau kolbos turinys perpilamas į dalijimo piltuvą; įpilama 4 ml vandens ir riebalų rūgščių metilo esteriai išskiriami naudojant heksaną 3 kartus po 2 ml. Riebalų rūgščių metilo esteriai heksano tirpale surenkami į atskirą chromatografinį mėgintuvėlį. Mėgintuvėlio turinys azotu koncentruojamas iki reikiamo maždaug 150–300 μl tūrio.

#### **MTL riebalų rūgščių nustatymas**

MTL buvo išskiriami, kaip aprašyta pirmiau. Lipidai iš MTL išgauti *Folch* metodu. Bandiniai buvo transesterifikuojami pagal pirmiau aprašytą metodą [21]. Heptadekano rūgštį kaip vidinį standartą naudojome kiekybiniam riebalų rūgščių nustatymui. MTL lipidų frakcijoms atskirti taikėme plonasluoksne chromatografiją.

#### **Riebalų rūgščių metilo esterių dujinė chromatografija**

Riebalų rūgščių metilo esteriai buvo tirti dujų chromatografais „Hewlett Packard 5890 series II Plus“ ir „Shimadzu GC-2010“ su liepsnos jonizaciniu detektoriumi, naudojant kolonėlę CP-SIL 88 (50 m × 0,25 mm × 0,20 μm (ilgis × vidinis skersmuo × stacionariosios fazės sluoksnio storis)) („Chrompack“). Injektoriaus temperatūra 250 °C, injekcijos tipas be srauto dalijimo. Nešančiosios dujos – azotas. Slėgis 152 kPa. Bendras srautas 13,7 ml/min, srautas per kolonėlę 0,97 ml/min. Detektoriaus temperatūra 260 °C, *make-up* srautas 30 ml/min, oro srautas 400 ml/min, vandenilio srautas 40 ml/min. Kolonėlės termostato temperatūra: pradinė 140 °C, laikyta 3 min, toliau pakelta 18 °C/min greičiu iki 170 °C, laikyta 8 min, ir vėl kelta 2 °C/min greičiu iki 205 °C. Riebalų rūgščių metilo esterius identifikavome naudodami standartus („Sigma Chemical CO“, JAV). Atskirų RR kiekiai išreiškiami bendro jų kiekio procentais.

### Rezultatų statistinis apdorojimas

Duomenų analizė atlikta naudojant statistines programas *SPSS*, *StatView 4.5* ir *STATISTIKA*. Duomenys pateikti apskaičiuavus aritmetinį vidurkį ir standartinius nuokrypius. Apskaičiuotos P vertės. Aritmetiniams vidurkiams palyginti taikytas t-testas. Esant nenormaliajam skirstiniui ir skirtingoms grupių dispersijoms taikytas neparamestrinis *Mann-Whitney* U-testas. Ryšiams tarp požymių vertinti naudotas Pearsono (r), Spearmano ( $r_s$ ) koreliacijos koeficientai, tiesinė ir daugialypė regresija. Duomenys apdoroti skaičiuojant absoliučiuosius dydžius, procentines išraiškas. Rezultatai buvo vertinami kaip statistiškai reikšmingi, kai  $p < 0,05$ .

## 6. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

### 6.1. Lietuvos ir Švedijos vyrų klinikiniai ir metaboliniai ypatumai, riebalinio audinio riebalų rūgščių sudėtis

*LiVicordia* I studijos duomenys [22] parodė, kad klasikinių rizikos veiksnių paplitimas Lietuvoje ir Švedijoje yra panašus, ir jais remiantis nebuvo galima paaiškinti 4 kartus didesnio sergamumo širdies ir kraujagyslių ligomis mūsų šalyje. Lietuvos vyrų grupėje buvo nustatytas didesnis kūno masės indeksas (KMI) ( $p < 0,05$ ), juosmens/klubų indeksas ( $p < 0,01$ ) ir mažesnis ūgis ( $p < 0,001$ ). Kūno masė ir strėlinis matmuo Lietuvos ir Švedijos vyrų nesiskyrė. Taip pat tiriamosiose grupėse buvo panašios kraujo lipidų koncentracijos: bendrojo cholesterolio –  $5,44 \pm 1,05$  ir  $5,48 \pm 0,97$  mmol/l; MTL cholesterolio –  $3,64 \pm 0,95$  ir  $3,70 \pm 0,87$  mmol/l, DTL cholesterolio –  $1,18 \pm 0,26$  ir  $1,14 \pm 0,34$  mmol/l; triacilglicerolių (TG) –  $1,55 \pm 1,6$  ir  $1,45 \pm 0,89$  mmol/l atitinkamai Lietuvos ir Švedijos vyrų grupėse. Faktinės 24 valandų mitybos duomenys, gauti apklausos būdu, pateikiami 1 lentelėje.

Lygindami Lietuvos ir Švedijos vyrų faktinės mitybos duomenis nustatėme, kad bendra maisto energinė vertė, angliavandenių, alkoholio vartojimas yra panašūs. Lietuvos vyrai vartoja mažiau baltymų ( $p < 0,01$ ) ir tik šiek tiek daugiau riebalų (statistiškai nereikšminga), palyginti su Švedijos vyrais. Norėdami tiksliau įvertinti suvartotų riebalų kokybę, tyrėme riebalinio audinio riebalų rūgščių sudėtį, nes šiame audinyje kaupiamos RR, kurias žmogus gavo su maistu per ilgą laikotarpį – maždaug dvejus metus.



**1 lentelė.** Antropometriniai rodikliai ir faktinės mitybos duomenys Lietuvos ir Švedijos vyrų (vidurkis ± standartinis nuokrypis)

Rodiklis	Lietuvos vyrų grupė n=50	Švedijos vyrų grupė n=50	P vertė
<b>KMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>26,99 ± 2,94</b>	<b>25,04 ± 2,84</b>	<b>0,00507</b>
Kūno svoris (kg)	82,09 ± 10,29	80,77 ± 11,56	0,49710
<b>Ūgis (cm)</b>	<b>174,34 ± 5,79</b>	<b>179,41 ± 7,18</b>	<b>0,00038</b>
Energinė vertė (KJ)	10270,41 ± 3020,29	10581,82 ± 3179,96	0,57893
Energinė vertė (Kcal)	2454,91 ± 721,74	2529,58 ± 760,05	0,57187
<b>Baltymai (g)</b>	<b>76,78 ± 24,78</b>	<b>93,50 ± 25,60</b>	<b>0,00696</b>
<b>Baltymai (energijos vertės %)</b>	<b>13,06 ± 3,01</b>	<b>15,30 ± 2,33</b>	<b>0,00057</b>
Riebalai (g)	107,06 ± 39,17	104,36 ± 41,28	0,42589
Riebalai (energijos vertės %)	40,24 ± 15,41	35,96 ± 6,27	0,10071
Angliavandeniai (g)	266,14 ± 100,62	285,43 ± 90,26	0,16580
Angliavandeniai (energijos vertės%)	44,19 ± 9,57	46,36 ± 7,15	0,30746
Alkoholis (g)	11,08 ± 19,05	9,71 ± 19,61	0,86656
Alkoholis (energijos vertės %)	3,02 ± 5,22	2,44 ± 4,30	0,85453

Lietuvos vyrų grupėje nustatėme statistiškai reikšmingai mažesnę bendrą sočiųjų riebalų rūgščių (SRR) ( $p < 0,01$ ) ir didesnę PNRR kiekį ( $p < 0,05$ ) (2 lentelė). Mononesočiųjų riebalų rūgščių (MNRR) procentas buvo panašus abiejose vyrų grupėse. Lietuvos vyrų pilvo poodiniame audinyje polinesočiųjų ir sočiųjų riebalų rūgščių santykis (P/S) bei n3/n6 rūgščių santykis buvo reikšmingai didesnis. n6 eilės PNRR kiekiai nesiskyrė. Lietuvos vyrų pilvo poodiniame riebaliniame audinyje, palyginti su Švedijos vyrais, nustatytas daug mažesnis miristino (14:0), eikozeno (20:1n9) ir didesnis arachidono (20:4n6), eikozapenteno (20:5n3), dokozaapenteno (22:5n3), dokozahekseno (22:6n3) rūgščių procentas.

**2 lentelė.** Lietuvos ir Švedijos vyrų pilvo riebalinio audinio riebalų rūgščių sudėtis proc. nuo jų bendro kiekio (vidurkis ± standartinis nuokrypis)

	Lietuvos vyrų grupė n=50	Švedijos vyrų grupė n=50	P vertė
<b>Sočiosios riebalų rūgštys</b>			
<b>14:0</b>	<b>3,4 ± 0,7</b>	<b>4,6 ± 0,8</b>	<b>0,0001</b>
16:0	23,4 ± 1,5	23,8 ± 1,3	0,255
18:0	4,6 ± 0,9	4,7 ± 0,9	0,495
<b>Σ</b>	<b>32,5 ± 2,3</b>	<b>34,0 ± 2,2</b>	<b>0,002</b>

<b>Mononesočiosios riebalų rūgštys</b>			
16:1n7	5,8 ± 1,5	5,4 ± 1,3	0,063
18:1n9	43,8 ± 2,6	43,2 ± 1,9	0,109
18:1n7	2,1 ± 1,1	2,1 ± 0,5	0,152
<b>20:1n9</b>	<b>1,3 ± 0,5</b>	<b>1,7 ± 0,4</b>	<b>0,0002</b>
Σ	53,5 ± 3,2	52,9 ± 2,3	0,239
<b>Polinesočiosios riebalų rūgštys</b>			
18:2n6	11,5 ± 2,1	11,0 ± 1,4	0,285
18:3n3	0,7 ± 0,3	0,6 ± 0,2	0,931
<b>20:4n6</b>	<b>0,5 ± 0,1</b>	<b>0,4 ± 0,1</b>	<b>0,0001</b>
<b>20:5n3</b>	<b>0,2 ± 0,1</b>	<b>0,1 ± 0,1</b>	<b>0,0005</b>
<b>22:5n3</b>	<b>0,3 ± 0,1</b>	<b>0,2 ± 0,1</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>22:6n3</b>	<b>0,4 ± 0,1</b>	<b>0,2 ± 0,1</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Σ</b>	<b>14,1 ± 2,2</b>	<b>13,1 ± 1,5</b>	<b>0,045</b>
<b>Σ n3</b>	<b>1,5 ± 0,4</b>	<b>1,2 ± 0,2</b>	<b>0,0003</b>
Σ n6	12,6 ± 2,2	12,0 ± 1,5	0,196
<b>n3/n6</b>	<b>0,118 ± 0,036</b>	<b>0,118 ± 0,036</b>	<b>0,009</b>
<b>P/S</b>	<b>0,43 ± 0,07</b>	<b>0,39 ± 0,06</b>	<b>0,001</b>
Kitos #	2,1 ± 0,3	2,0 ± 0,2	0,136

Σ – suma; P/S – polinesočiąjų ir sočių riebalų rūgščių santykis; # – kitos riebalų rūgštys – 14:1n5, 15:0, 17:0, 20:0, 20:2n6, 20:3n6, 22:0, 22:2n6, 22:3n3, 22:4n6, 24:0, 24:1n9.

Žmogaus organizmas nesugeba sintetinti esminių linolo (18:2n6) ir  $\alpha$ -linoleno (18:3n3) riebalų rūgščių. Todėl jų kiekis pilvo riebaliniame audinyje atspindi ilgalaikį šių medžiagų vartojimą su maistu. Tai patvirtina statistiškai reikšminga teigiama koreliacija tarp linolo rūgšties (18:2n6) riebaliniame audinyje ir jos kiekio, gauto su maistu (pagal faktinės mitybos duomenis), – lietuvių grupėje koreliacijos koeficientas  $r=0,31$  ( $p<0,05$ ). Toks pat dėsniumas aptiktas ir tarp bendro n6 PNRR kiekio riebaliniame audinyje bei linolo rūgšties (18:2n6) kiekio lietuvių maisto davinyje ( $r=0,29$ ,  $p<0,05$ ). Mūsų tyrimo duomenimis, Lietuvos ir Švedijos vyrų riebaliniame audinyje minėtų esminių rūgščių kiekiai vienodi, o tai reiškia, kad ir gaunamas su maistu šių medžiagų kiekis yra panašus. Todėl, remdamiesi nustatytais panašiais

esminių RR kiekiais, negalėjome paaiškinti skirtingo tiriamųjų grupių sergamumo širdies ir kraujagyslių ligomis. Tačiau kitų pilvo riebalinio audinio PNRR procentiniai kiekiai (20:4n6, 20:5n3, 22:5n3, 22:6n3) buvo skirtingi: daugiau šių rūgščių rasta Lietuvos vyrų riebaliniame audinyje, palyginti su Švedijos vyrais. Tokį polinesočiųjų riebalų rūgščių, o ypač n3 eilės, kiekį Lietuvos vyrų grupėje būtų galima paaiškinti didesniu organizme esančių fermentų, dalyvaujančių PNRR sintezėje, aktyvumu. Kaip žinoma, PNRR, esančios membranose, daugiausiai FL sudėtyje, yra oksidacijos proceso substratai. Todėl didesnis jų buvimas organizme reikalauja ir didesnės apsaugos nuo oksidacijos. Tai atlieka vitaminai antioksidatoriai. *LiViodia* studijos rezultatai parodė, kad Lietuvos vyrų kraujyje yra sumažėjęs  $\gamma$ -tokoferolio,  $\beta$ -karoteno bei likopeno kiekis [22]. Todėl galima teigti, kad nustatytas didesnis PNRR kiekis Lietuvos vyrų grupėje ir mažesnis antioksidatorių kiekis kraujyje rodo, kad lipidų apsauga nuo oksidacijos yra nepakankama ir, matyt, tai gali būti vienas iš rizikos veiksnių, lemiančių pagreitėjusią aterosklerozę, didesnę sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis.

## **6.2. Lietuvos ir Švedijos vyrų mažo tankio lipoproteinų riebalų rūgščių sudėtis, jautrumo oksidacijai bei kraujo plazmos riebaluose tirpių vitaminų antioksidatorių koreliacinių ryšių vertinimas**

Šiuo tyrimu norėjome įvertinti, ar MTL riebalų rūgščių sudėtis gali lemti trumpesnę MTL oksidacijos laiką (angl. *lag time*).

Tyrimo rezultatai parodė, kad Lietuvos vyrų MTL yra jautresni oksidacijai, palyginti su Švedijos vyrais (3 lentelė). Be to, nustatėme statistškai reikšmingai mažesnę riebaluose tirpių vitaminų antioksidatorių koncentraciją Lietuvos vyrams. MTL riebalų rūgščių sudėtis, išreikštos absoliučiaisiais skaičiais, tenkančiais 1 mg MTL baltymo, lyginamieji duomenys pateikiami 4 lentelėje.

Tyrimo duomenimis, PNRR kiekiai tiriamųjų grupių MTL fosfolipiduose, cholesterolio esteriuose (ChE) ir triacilgliceroliuose skiriasi. Didesnius ilgagrindinių PNRR kiekius nustatėme Lietuvos vyrų grupėje. Pastarųjų riebalų rūgščių per didelis kiekis gali būti siejamas su didesniu MTL jautrumu oksidacijai.

**3 lentelė.** Lyginamieji Lietuvos ir Švedijos vyrų MTL jautrumo oksidacijai ir tokoferolių koncentracijos tyrimo rezultatai (vidurkis ± standartinis nuokrypis)

	Lietuvos vyrų grupė n=50	Švedijos vyrų grupė n=50	P vertė*
<b>MTL jautrumas oksidacijai (lag time) (min)</b>	<b>75,4±13,6</b>	<b>89,5±13,1</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Oksidacijos tempas (nmol · min <sup>-1</sup> · mg <sup>-1</sup> )	4,91 ± 0,79	5,16 ± 0,77	0,08
Dieninių konjugatų produkcija (nmol/mg)	379 ± 56,9	374 ± 50,8	0,8
α-tokoferolis (µg/mmol)	1,49 ± 0,30	1,54 ± 0,19	0,11
<b>β-Tokoferolis<sup>1</sup> (µg/mL)</b>	<b>0,032 ± 0,01</b>	<b>0,027 ± 0,01</b>	<b>0,0024</b>
<b>γ-Tokoferolis (µg/mmol)</b>	<b>0,07 ± 0,02</b>	<b>0,12 ± 0,04</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Bendras tokoferolių kiekis (µg/mmol)</b>	<b>1,59 ± 0,33</b>	<b>1,69 ± 0,21</b>	<b>0,02</b>

<sup>1</sup> Vitamino koncentracija, padalyta iš kraujo plazmos Ch bendros koncentracijos ir TG koncentracijos sumos. *Mann-Whitney* U-testas.

**4 lentelė.** Lyginamieji Lietuvos ir Švedijos vyrų MTL riebalų rūgščių sudėties duomenys (vidurkis ± standartinis nuokrypis)

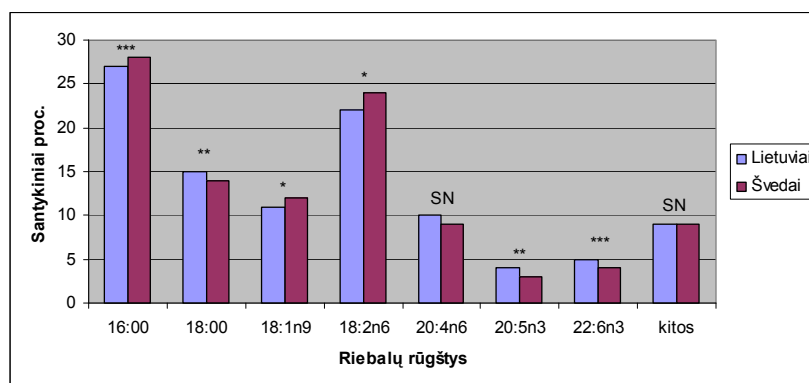
Riebalų rūgštys absoliučiaisiais skaičiais (µg/mg MTL baltymo)	Lietuvos vyrų grupė n=50	Švedijos vyrų grupė n=50	P vertė
<b>16:0</b>	<b>179,3 ± 35,9</b>	<b>196,7 ± 37,7</b>	<b>0,02</b>
<b>16:1n7</b>	<b>12,7 ± 7,9</b>	<b>18,5 ± 12,5</b>	<b>0,03</b>
<b>18:0</b>	<b>55,8 ± 10,0</b>	<b>58,5 ± 10,7</b>	<b>0,2</b>
<b>18:1n9</b>	<b>157,5 ± 37,1</b>	<b>173,6 ± 34,6</b>	<b>0,02</b>
<b>18:2n6</b>	<b>249,4 ± 55,6</b>	<b>292,1 ± 53,6</b>	<b>0,0001</b>
20:4n6	56,7 ± 19,1	56,6 ± 10,6	0,5
<b>20:5n3</b>	<b>17,2 ± 8,7</b>	<b>13,5 ± 6,2</b>	<b>0,02</b>
<b>22:6n3</b>	<b>24,3 ± 9,4</b>	<b>20,0 ± 6,6</b>	<b>0,01</b>
Kitos*	90,8 ± 25,2	99,0 ± 18,7	0,7
<b>Σ</b>	<b>843,8 ± 166,1</b>	<b>928,4 ± 161,8</b>	<b>0,006</b>

\* – kitos riebalų rūgštys: 14:0, 14:1n5, 15:0, 20:0, 18:3n3, 20:2n6, 22:0, 20:3n6, 22:2n6, 24:0, 22:3n3, 24:1n9, 22:4n6 ir 22:5n3.

Palyginti su Švedijos vyrais, Lietuvos vyrų grupės mažo tankio lipoproteinuose buvo nustatyta mažesnė palmitino (16:0), palmitoleino (16:1n7), oleino (18:1n9), linolo (18:2n6) koncentracija ir didesnė eikozapenteno (20:5n3), dokozahekseno (22:6n3) rūgščių koncentracija. Lietuvos vyrų mažo tankio lipoproteinuose rastas ir mažesnis bendras riebalų rūgščių kiekis. Tai leidžia manyti, kad Lietuvos vyrų MTL yra mažesnio skersmens ir atherogeniškesni.

MTL fosfolipiduose nustatyti RR santykiniai procentai pateikiami 6 paveiksle. Švedijos vyrų grupės MTL nustatėme statistiškai reikšmingai didesnę procentą palmitino (16:0), oleino (18:1n9) ir linolo (18:2n6) rūgščių. Lietuvos vyrų MTL fosfolipiduose gerokai daugiau buvo stearino (18:0), ilgagrąndinių eikozapenteno (20:5n3) ir dokozahekseno (22:6n3) rūgščių, kurios ir lėmė didesnę bendrą n3 PNRR santykinę procentą fosfolipiduose.

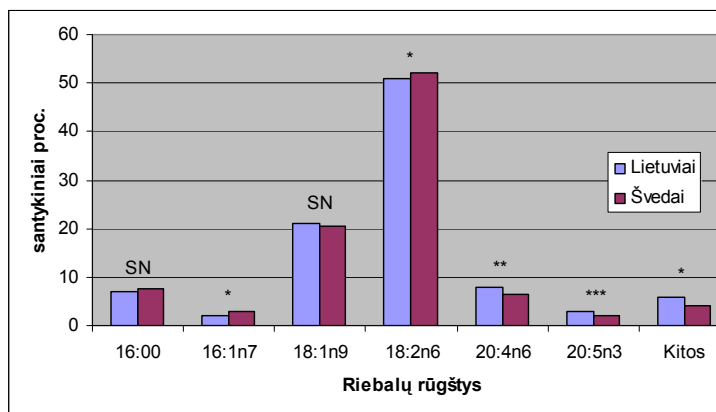
**6 pav.** MTL fosfolipidų riebalų rūgštys



\*\*\* $p < 0,001$ , \*\* $p < 0,01$ , \* $p < 0,05$ , SN – statistiškai nereikšminga

Pagrindinė MTL cholesterolio esterių riebalų rūgštis yra linolo (18:2n6), kurios statistiškai reikšmingai daugiau nustatėme švedų grupėje, nors absoliučiaisiais skaičiais skirtumas buvo mažas (7 pav.). Mes aptikome, kad didžiausiu statistinio patikimumo laipsniu skyrėsi ( $p < 0,001$ ) eikozapenteno (20:5n3) rūgšties kiekis, kurios daugiau aptikome lietuvių grupėje.

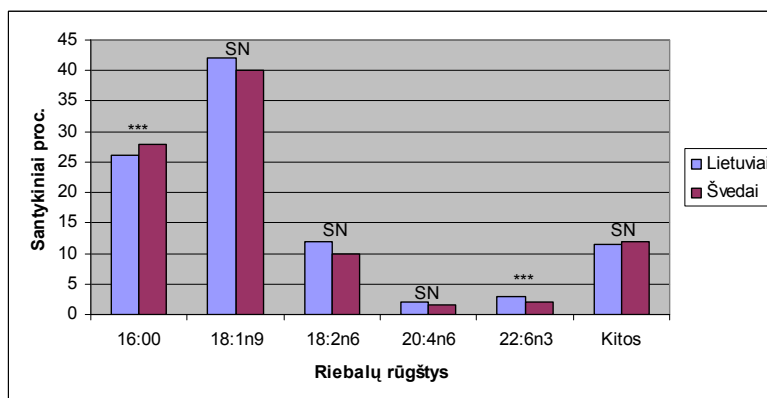
7 pav. MTL cholesterolio esterų riebalų rūgštys



\*\*\* $p < 0,001$ , \*\* $p < 0,01$ , \* $p < 0,05$ , SN – statistiškai nereikšminga

Atlikę MTL triacilglicerolių frakcijos riebalų rūgščių tyrimą nustatėme, kad statistiškai reikšmingai daugiau palmitino (16:0) ir visų SRR turi Švedijos grupės vyrai, o Lietuvos vyrai – didesnį procentą dokozahekseno (22:6n3) rūgšties ir didesnį PNRR/SRR santykį (8 pav.).

8 pav. MTL triacilglicerolių riebalų rūgštys



\*\*\* $p < 0,001$ , \*\* $p < 0,01$ , \* $p < 0,05$ , SN – statistiškai nereikšminga

Apibendrinami MTL lipidų frakcijų riebalų rūgščių sudėties tyrimo rezultatus, galime teigti, kad Lietuvos vyrų MTL yra didesnis procentas atskirų ilgagrandinių PNRR, kurios linkusios greičiau oksiduotis ir lemti greitesnę MTL oksidaciją.

Siekdami įvertinti riebalų rūgščių sąsajas su MTL jautrumu oksidacijai atlikome Spearmano koreliacijos analizę Lietuvos ir Švedijos vyrų grupėse atskirai ir kartu sudėjus (5 lentelė).

**5 lentelė.** Spearmano koreliacijos koeficientai, apskaičiuoti analizuojant MTL jautrumo oksidacijai ir visų kitų rodiklių ryšius (pateikti tik statistškai reikšmingi duomenys)

Rodiklis	r koeficientas	P vertė
n=100		
FL 20:5n3	-0,487	<0,0001
FL 22:6n3	-0,487	<0,0001
ChE 20:5n3	-0,467	<0,0001
FL 18:2n6	0,462	<0,0001
Σ tokoferolių*	0,395	0,0001
α-Tokoferolis*	0,350	0,0006
ChE 18:2n6	0,328	0,001
γ-Tokoferolis*	0,324	0,001
Liemens/klubų indeksas	-0,313	0,002
FL 18:1n9	0,298	0,003
TG	-0,276	0,005
Strėlinis skersmuo	-0,266	0,008
MTL 18:2n6	0,262	0,009
KMI	-0,253	0,01

\*– duomenys pakoreguoti atsižvelgiant į bendrą kraujo cholesterolio ir triacilglicerolių koncentraciją. FL – fosfolipidai; ChE – cholesterolio esteriai; TG – triacilgliceroliai; MTL –mažo tankio lipoproteinai.

Koreliacinė duomenų analizė atskirose grupėse atskleidė panašius ryšius tarp įvairių rodiklių ir MTL jautrumo oksidacijai. Tačiau tokoferolio koncentracijos stipriai koreliavo su MTL jautrumu oksidacijai Lietuvos, bet ne Švedijos vyrų grupėje. Kai Lietuvos ir Švedijos vyrų grupes sujungėme kartu, nustatėme ypač reikšmingus koreliacijos koeficientus polinesočiosiems riebalų rūgštims. Eikozapenteno (20:5n3), dokozahekseno (22:6n3) rūgštys neigiamai proporcingai koreliavo su MTL jautrumo oksidacijai rodikliu. Teigiamai koreliavo linolo rūgštis (18:2n6), tokoferoliai ir MTL

jautrumo oksidacijai rodikliai, t. y. didesnis linolo rūgšties kiekis MTL arba atskirose MTL lipidų frakcijose yra susijęs su didesniu jautrumu oksidacijai. Literatūroje aptinkama ir tam prieštaraujančių duomenų [23]: teigiama, kad didesnis linolo rūgšties kiekis MTL yra susijęs su mažesniu MTL jautrumu oksidacijai. Greičiausiai, nustatytas glaudus teigiamas koreliacinis ryšys tarp MTL jautrumo oksidacijai ir MTL linolo rūgšties yra susijęs su vitaminų antioksidatorių kiekiu organizme. Savo tyrimuose mes ir aptikome teigiamą koreliaciją tarp bendro linolo rūgšties kiekio MTL, MTL fosfolipiduose, MTL cholesterolio esteriuose ir tokoferolių kiekiu. Sujungus tiriamųjų grupes linolo rūgšties kiekis fosfolipidų frakcijoje statistiškai reikšmingai teigiamai koreliavo su  $\gamma$ -tokoferolio kiekiu ( $r=0,43$ ;  $p<0,0001$ ).

Lietuvos ir Švedijos vyrų pilvo riebalinio audinio riebalų rūgščių tyrimo rezultatai parodė, kad esminės, žmogaus organizme nesintetinos, linolo (18:2n6) ir  $\alpha$ -linoleno (18:3n3) riebalų rūgštys tiriamosiose grupėse nesiskyrė, nors pirmieji turėjo didesnę bendrą polinesočiųjų riebalų rūgščių kiekį. Taigi galime teigti, kad Lietuvos ir Švedijos vyrų kokybinė maisto riebalų sudėtis yra iš dalies panaši. Kita vertus, didesnę bendrą PNRR kiekį Lietuvos vyrų grupėje gali lemti aktyvesni RR metabolizmo fermentai (grandžių ilginimo ir išsotrinimo) arba tai rodo, kad lietuviai vartoja daugiau ilgagrandinių n3 eilės PNRR.

Antropometriniai kūno sudėties rodikliai (KMI, liemens/klubų indeksas, strėlinis matmuo) neigiamai koreliavo su MTL jautrumu oksidacijai.

Siekdami įvertinti bendrą rodiklių įtaką MTL oksidacijos jautrumui, atlikome regresinę analizę. Mūsų duomenimis, gautais sudėjus abiejų tiriamų vyrų grupių duomenis, MTL jautrumą oksidacijai galime paaiškinti remdamiesi šalimi (Lietuvos vyrų grupėje MTL jautresni oksidacijai, t. y. *lag time* yra trumpesnis), eikozapenteno rūgšties 20:5n3 kiekiu MTL fosfolipiduose (neigiamai),  $\alpha$ -tokoferolio kiekiu (teigiamai) ir kraujo plazmos triacilglicerolių koncentracija (neigiamai) (6 lentelė).

**6 lentelė.** Dauginė regresinė analizė, kur MTL jautrumas oksidacijai (*lag time*) yra priklausomas kintamasis, palyginti su kitais rodikliais. Nepriklausomi kintamieji buvo pasirinkti atsižvelgiant į aukštą koeficientą, gautą atlikus Spearmano koreliacijos analizę (Lietuvos ir Švedijos vyrų grupės sujungtos n=100)

MTL jautrumas oksidacijai prieš	Koeficientas	Standartinė vidurkio paklaida	P vertė
Šalis	9,7	2,3	<0,0001
FL* 20:5n3	-6,7	1,3	<0,0001
$\alpha$ -tokoferolis	15,0	4,5	0,001
TG	-2,2	0,9	0,01

\*FL – riebalų rūgštis MTL fosfolipiduose.



Lietuvos vyrų grupėje tik FL 20:5n3 (neigiamai) ir  $\alpha$ -tokoferolis (teigiamai) galėjo paaiškinti didesnę MTL jautrumą oksidacijai ( $r^2=0,42$ ). Švedijos vyrų grupėje nepriklausomi kintamieji buvo: bendras arachidono rūgšties kiekis MTL (neigiamai), FL 20:5n3 (neigiamai), bendras kiekis SRR MTL fosfolipiduose (neigiamas) ir liemens/klubų indeksas (neigiamai) ( $r^2=0,57$ ).

Apibendrinus rezultatus galima konstatuoti, kad pagrindiniai veiksniai, turintys įtakos MTL jautrumui oksidacijai, yra ilgagrandinės PNRR,  $\alpha$ -tokoferolis ir kraujo plazmos TG koncentracija.

### 6.3. Oksidacijos produktų – oksisterolių koncentracijų kraujo plazmoje palyginimas Lietuvos ir Švedijos vyrų grupėse

Švedijos mokslininkų duomenimis, cholesterolio oksidacijos produktai (oksisteroliai) yra puikūs MTL oksidacijos *in vivo* žymenys [24]. 7 $\beta$ -hidroksicholesterolis kartu su padidėjusiu lipoproteinų (MTL+LMTL) jautrumu oksidacijai yra patvirtinti kaip miego arterijos aterosklerozinių pažeidimų veiksniai Suomijos vyrų populiacijoje [25].

Nustatę oksisterolių koncentracijas kraujo plazmoje (7 lentelė) aptikome, kad Lietuvos vyrai turi didesnę 7 $\beta$ -hidroksicholesterolio koncentraciją negu Švedijos vyrai. Kitų kraujo plazmos oksisterolių koncentracijų skirtumai tarp tiriamų grupių buvo statistiškai nereikšmingi.

**7 lentelė.** Lietuvos ir Švedijos vyrų kraujo plazmos oksisterolių koncentracijų palyginimas (vidurkis  $\pm$  standartinė paklaida)

Rodiklis	Lietuvos vyrų grupė n=50, ng/ml	Švedijos vyrų grupė n=50, ng/ml	P
24-Hidroksicholesterolis	63 $\pm$ 18	67 $\pm$ 16	0,40
25-Hidroksicholesterolis	7 $\pm$ 3	7 $\pm$ 5	0,94
27-Hidroksicholesterolis	156 $\pm$ 50	151 $\pm$ 46	0,56
Cholesterolio-5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -epoksidai	16 $\pm$ 10	17 $\pm$ 19	0,38
Cholesterolio-5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epoksidai	62 $\pm$ 35	53 $\pm$ 27	0,19
7-Oksicholesterolis	22 $\pm$ 20	18 $\pm$ 14	0,067
7 $\alpha$ - Hidroksicholesterolis	59 $\pm$ 40	47 $\pm$ 30	0,14
<b>7<math>\beta</math>- Hidroksicholesterolis</b>	<b>12 <math>\pm</math> 5</b>	<b>9 <math>\pm</math> 8</b>	<b>0,0011</b>

Remiantis literatūros duomenimis, 7 $\beta$ -hidroksicholesterolis yra labai geras lipidų peroksidacijos *in vitro* rodiklis [24] ir potencialus aterosklerozės progresavimo veiksnys *in vivo* [25]. Mūsų tirtos Lietuvos grupės vyrai turėjo didesnę šio oksisterolio koncentraciją, kurią galime interpretuoti kaip lipidų peroksidacijos *in vivo* rodiklį. Patvirtinta, kad 7 $\beta$ -hidroksicholesterolis yra cholesterolio autooksidacijos produktas, ir nežinoma, jog šis oksisterolis susidarytų žmogaus organizmo ląstelėse vykstant fermentinėms reakcijoms [26]. Todėl, jeigu minėto oksisterolio gaunama su maistu, galima daryti prielaidą, kad ir kiti cholesterolio autooksidacijos produktai (cholesterolio epoksidai, 7-oksicholesterolis) dviejų tiriamų grupių turėtų skirtis. Tai rodo, kad 7 $\beta$ -hidroksicholesterolis yra daug jautresnis *in vivo* vykstančios lipidų peroksidacijos žymuo negu kiti oksisteroliai. Tikėtina, kad didesnę 7 $\beta$ -hidroksicholesterolio koncentraciją lietuvių kraujo plazmoje lemia intensyvesnė lipidų peroksidacija *in vivo*.

#### **6.4. Koronarine širdies liga sergančių asmenų kraujo riebalų rūgščių sudėties ypatumai**

Seniai žinoma, kad SRR, ypač miristino (14:0) ir palmitino (16:0), kiekio padidėjimas organizme siejasi su Ch koncentracijos padidėjimu kraujyje [27]. Todėl šios riebalų rūgštys įvardijamos kaip KŠL rizikos veiksniai. Priešingai veikia PNRR – jos mažina Ch koncentraciją kraujyje. Tačiau, iš kitos pusės, didelis kiekis PNRR organizmo audiniuose gali būti pavojingas dėl didelio šių medžiagų jautrumo oksidacijai [28]. Tai ir buvo nustatyta mūsų tyrime – MTL, turintys daugiau PNRR ir mažiau antioksidatorių, yra daug jautresni oksidacinei modifikacijai. Dėl to minėti lipoproteinai greičiau patenka į makrofagus, o šie greičiau kaupiasi kraujagyslės sienelėje ir tuo skatina aterosklerozę.

Be to, PNRR gali ir kitaip paveikti aterosklerozės atsiradimą ir vystymąsi. Organizme iš jų gaminami įvairūs eikozanoidai – biologiškai aktyvios medžiagos, veikiančios trombocitų agregaciją, reguliuojančios kraujagyslių spindį, dalyvaujančios uždegimo reakcijose [29]. Todėl kraujo riebalų rūgščių sudėties tyrimas gali suteikti papildomos svarbios informacijos tiriant KŠL sergančius asmenis.

Sergančių KŠL ligonių kraujo plazmoje nustatėme didesnę bendrą kiekį MNRR ( $p < 0,003$ ) ir mažesnę kiekį PNRR ( $p < 0,003$ ), palyginti su sveikais asmenimis (8 lentelė). Be to, ligonių kraujo plazmoje radome daugiau SRR, nors statistinio

reikšmingumo nenustatėme. Visų ištirtų asmenų kraujo plazmos SRR spektro dalyje dominavo palmitino rūgštis (16:0). Jeigu lyginsime su sveikais asmenimis, visi sergantys KŠL turėjo gerokai daugiau arachido rūgšties (20:0) ( $p<0,05$ ) bei šiek tiek daugiau palmitino rūgšties (16:0) ( $0,05>p<0,1$ ). Analizuodami RR sudėtį pagal atskiras sergančių asmenų grupėse (SKA, ŪKS, MI Q+) statistškai reikšmingų skirtumų nenustatėme, tačiau didesnis bendras SRR procentas buvo rastas ŪKS grupėje. Sergančiųjų KŠL kraujyje rasta gerokai daugiau mononesočiųjų rūgščių – oleino rūgšties (18:1n9) ( $p<0,003$ ), kuri sudaro didžiausią šių riebalų rūgščių procentą, taip pat palmitoleino (16:1n7) ( $p<0,003$ ) ir vakceno rūgščių (18:1n7) ( $p<0,05$ ). Minimi pokyčiai ryškesni buvo SKA ir MI Q+ ligonių grupėse.

**8 lentelė.** Sergančių koronarine širdies liga bei sveikų asmenų kraujo plazmos riebalų rūgščių sudėtis (procentais nuo jų bendro kiekio)  $n=52$

Riebalų rūgštys	KŠL	SKA	ŪKS	MI Q+	Sveiki asmenys
<b>Sočiosios riebalų rūgštys</b>					
#14:0	1,18±0,57	1,03±0,48	1,28±0,63	1,12±0,33	1,20±0,50
15:0	0,35±0,23	0,29±0,60	0,35±0,16	0,46±0,46	0,35±0,09
16:0	24,19±3,05•	23,97±1,70	24,36±5,59	23,84±2,06	22,70±2,20
17:0	0,32±0,14	0,22±0,12	0,35±0,14	0,32±0,07	0,29±0,09
18:0	6,48±1,36	6,25±0,70	6,65±1,56	6,15±1,09	6,72±0,68
20:0	0,29±0,21*	0,28±0,13•	0,30±0,24•	0,25±0,17	0,21±0,08
22:0	0,39±0,39	0,69±0,53	0,28±0,22	0,36±0,41	0,43±0,36
24:0	0,25±0,22	0,21±0,06	0,28±0,26	0,19±0,14	0,30±0,12
♣Σ SRR	33,58±4,46	32,94±14,50	33,81±4,82	31,28±6,80	32,19±2,69
<b>Mononesočiosios riebalų rūgštys</b>					
14:1n5	0,32±0,49	0,13±0,06	0,43±0,57	0,20±0,21	0,18±0,10
16:1n7	2,33±0,75**	2,56±0,77**	2,18±0,71*	2,58±0,72**	1,58±0,50
18:1n9	21,84±3,5**	23,90±2,9**	20,97±3,35*	22,19±3,60*	18,43±2,92
18:1n7	2,64±0,99*	3,38±1,09**	2,23±0,66	3,18±1,05*	2,19±0,40
20:1n9	0,70±0,39	0,79±0,17	0,63±0,43	0,83±0,42	0,97±0,21
22:1n9	0,29±0,33	0,12±0,03	0,38±0,37	0,23±0,29	0,34±0,49
24:1n9	0,44±0,46	0,17±0,10	pėdsakai	0,79±0,62	pėdsakai
Σ MNRR	28,17±4,5**	30,99±4,1**	26,81±3,76*	26,87±7,16	23,68±3,1

Polinesočiosios riebalų rūgštys					
18:2n6	26,24±5,85*	25,02±4,57*	26,92±6,53•	25,35±3,92*	30,33±4,11
18:3n3	0,16±0,11**	0,15±0,05**	0,18±0,14**	0,12±0,04*	0,32±0,08
20:2n6	0,16±0,08•	0,18±0,05	0,14±0,09*	0,17±0,07*	0,23±0,14
20:3n6	0,91±0,48	0,79±0,74	0,92±0,36	1,02±0,35	0,89±0,43
20:4n6	5,1±1,41	5,12±0,94	5,01±1,63	5,39±0,92	5,46±0,94
20:5n3	1,22±0,77	1,11±0,41	1,21±0,88	1,42±0,67	1,55±0,86
22:2n6	0,22±0,29	0,12±0,05	0,22±0,28	0,38±0,42	0,22±0,21
22:3n3	0,33±0,25*	0,46±0,19	0,30±0,26**	0,24±0,19*	0,58±0,24
22:4n6	0,84±1,26	0,37±0,46	1,06±1,51	0,65±0,57	0,50±0,31
22:5n3	0,98±1,01	0,49±0,23	1,09±1,04	1,27±1,33	0,81±0,53
22:6n3	2,27±1,18	2,24±0,67	2,35±1,41	1,97±0,50	3,33±3,33
Σ n6	33,45±6,90*	31,62±5,60*	34,26±7,61•	31,67±7,10*	37,63±4,10
Σ n3	4,94±1,83	4,45±1,14	5,10±2,05	4,63±1,45	6,51±3,73
Σ PNRR	38,39±7,1**	36,07±6,2**	39,36±7,39*	36,12±8,48*	44,13±4,84

# – pirmasis skaičius rodo anglies atomų skaičių, antrasis – dvigubųjų jungčių skaičių riebalų rūgštis molekuleje. ♣ Σ – suma. Duomenys išreikšti aritmetiniu vidurkiu su standartiniu nuokrypiu (M±SD). Statistinis patikimumas: \*p<0,05, \*\*p<0,003, •0,05> p <0,1.

Visų sergančiųjų KŠL kraujyje mažesnę bendrą PNRR procentą lėmė mažesni atskirų n3 eilės PNRR kiekiai, palyginti su sveikais asmenimis. Nors skirtumas Σn3 PNRR sergančiųjų ir sveikų asmenų grupėse buvo statistiškai nereikšmingas, tačiau ligonių kraujyje daug mažiau rasta esminės α-linoleno rūgštis (18:3n3) (p<0,003) ir dokozatrieno (22:3n3) (p<0,05) rūgštis. Šiais PNRR sudėties pokyčiais labiau išsiskyrė SKA bei MI Q+ sergantys ligoniai.

Gauti duomenys apie mažesnę PNRR kiekį sergančiųjų KŠL kraujo plazmoje patvirtina n3 PNRR svarbą aterogenezei. Iš eikozapenteno rūgštis (20:5n3) organizme gaminasi antiaterogeniniai eikozanoidai: prostaciklinai, tromboksanai (PGI<sub>3</sub>, TxA<sub>3</sub>) [30, 31]. Be to, eikozapenteno rūgštis (20:5n3) pasižymi uždegimą malšinančiu poveikiu, nes slopina leukotrieno B<sub>4</sub> gamybą leukocituose, monocituose. Tai gali stabdyti aterogenezę, nes cholesterolio kaupimasis kraujagyslės sienelėje susijęs su monocitų migracija per endotelį į kraujagyslės sienelę, o šį procesą skatina leukotrienas B<sub>4</sub> [32]. Tyrimuose, kuriuose jūros žuvų taukai buvo vartojami kaip n3 PNRR šaltinis maiste, nustatytas mirtingumo nuo širdies ligų sumažėjimas [33]. Mūsų gauti rezultatai leidžia teigti, kad sergančiųjų KŠL maisto racioną būtina papildyti n3 PNRR kartu su vitaminais antioksidatoriais, apsaugančiais nuo lipidų peroksidacijos.

Mūsų duomenimis, ligonių kraujo plazmoje buvo statistiškai reikšmingai mažesnis bendras n6 eilės PNRR procentas, palyginti su sveikų asmenų grupe ( $p < 0,05$ ). Tokį skirtumą sergančių asmenų kraujo plazmoje lėmė mažesni linolo (18:2n6) ( $p < 0,05$ ) ir eikozadieno (20:2n6) ( $0,05 > p < 0,1$ ) rūgščių procentai. Ligoniai, palyginti su sveikaisiais, turėjo mažiau ir kitų n6 eilės PNRR (20:4n6, 22:4n6), tačiau šie skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi.

Populiacijų studijos nustatė, kad linolo koncentracija organizmo poodiniame riebaliniame audinyje yra atvirkščiai proporcinga sergamumui širdies ir kraujagyslių ligomis. Toks ryšys pastebėtas tiek populiacijos viduje, tiek tarp atskirų populiacijų [34]. Todėl mūsų ištirtoje KŠL ligonių grupėje PNRR kiekio kraujo plazmoje sumažėjimas gali būti vienas iš aterogenezę skatinančių veiksnių, kurio reikėtų išvengti.

#### **6.5. Priešdiabetinės būklės ir sergančiųjų II tipo cukriniu diabetu asmenų pilvo poodinio riebalinio audinio riebalų rūgščių sudėties pokyčiai bei ryšys su kraujo serumo adipokiniais**

Sergančio cukriniu diabetu (CD) žmogaus organizme sutrinka lipidų apykaita. Riebalinis audinys, neturėdamas fermento glicerolio kinazės, TG sintezei naudoja gliukozės skilimo produktą – 3-fosfoglicerolį. Dėl insulino stokos arba dėl padidėjusio atsparumo insulinui sutrinka gliukozės patekimas į riebalinio audinio ląsteles, sulėtėja lipidų sintezė. Insulino trūkumas lemia sumažėjusį acetyl-CoA karboksilazės aktyvumą, todėl slopinama ir pačių RR sintezė organizme. Be to, kepenyse ir riebaliniame audinyje suaktyvėja lipolizė, nes dėl insulino stokos ir ląstelių atsparumo insulinui padidėja triacilglicerolipazės aktyvumas (fermentas ilgiau lieka fosforilintas). Tokių pacientų organizme didėja laisvųjų riebalų rūgščių išsiskyrimas iš riebalinio audinio, o atneštos į kepenis, jos panaudojamos ketoninėms medžiagoms susidaryti, nes dėl gliukozės trūkumo ląstelėse Krebso cikle ima stigti oksaloacetato.

Mokslinių tyrimų duomenys taip pat rodo, kad sergančiųjų CD organizme esti sutrikęs desaturazių ir elongazių – riebalų rūgščių apykaitoje dalyvaujančių fermentų – aktyvumas [35]. Taigi, minėtus gliukozės ir lipidų apykaitos sutrikimus turėtų rodyti pilvo poodinio riebalinio audinio riebalų rūgščių sudėtis.

Šiame tyrime riebalų rūgščių sudėties rezultatai (9 lentelė) procentine išraiška buvo panašūs į kitus mokslinėje literatūroje pateikiamus pilvo riebalinio audinio RR tyrimų duomenis [36].

**9 lentelė.** Pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, asmenų, turinčių gliukozės toleravimo sutrikimą, ir sveikų tiriamųjų pilvo poodinio riebalinio audinio riebalų rūgščių sudėtis (procentais nuo jų bendro kiekio)

Riebalų rūgštys	Sveiki asmenys n=24	GTS n=28	CD n=29
<b>Sočiosios riebalų rūgštys</b>			
14:0	3,21±0,99	3,06±0,95	3,07±0,97
15:0	0,61±0,29	0,63±0,43	0,75±0,52
16:0	24,61±3,71	25,10±2,16	25,75±2,14
17:0	0,33±0,32	0,29±0,10	0,29±0,12
18:0	3,01±0,63	3,37±0,74	3,41±0,91
20:0	0,06±0,02	0,10±0,21	0,06±0,02
22:0	0,003±0,009	0,005±0,007	0,01±0,03
24:0	0,02±0,03	0,02±0,04	0,05±0,16
Σ SRR	31,87±4,32	32,57±3,50	33,38±3,28
<b>Monosočiosios riebalų rūgštys</b>			
14:1n5	0,31±0,15	0,26±0,13	0,36±0,63
16:1n7	6,53±1,38	6,59±1,62	6,80±2,47
18:1n9	41,53±3,64	42,89±3,70	42,36±3,43
18:1n7	0,93±0,33	0,86±0,99	0,66±0,24**
20:1n9	0,49±0,10	0,56±0,16	0,51±0,11
22:1n9	0,03±0,03	0,03±0,02	0,03±0,02
24:1n9	0,04±0,03	0,05±0,03	0,06±0,04
ΣMNR	50,13±4,46	51,57±4,23	51,15±4,14
<b>Polinesočiosios riebalų rūgštys</b>			
18:2n6	14,12±2,95	12,59±1,91*	12,25±2,03**
18:3n3	1,01±0,29	0,95±0,14	0,86±0,20*
20:2n6	0,32±0,79	0,18±0,07	0,19±0,13
20:3n9	0,24±0,09	0,28±0,13	0,31±0,14#
20:4n6	0,30±0,08	0,35±0,08#	0,39±0,11***
20:5n3	0,07±0,04	0,10±0,05*	0,11±0,08
22:2n6	0,002±0,007	0,002±0,009	0,001±0,006
22:3n3	0,02±0,07	0,03±0,10	0,01±0,06
22:4n6	1,87±2,89	1,43±2,77	1,25±2,01
22:5n3	0,10±0,04	0,12±0,07#	0,14±0,09*
22:6n3	0,09±0,05	0,12±0,08*	0,14±0,10*
Σ PNR	17,86±3,98	15,83±3,34#	15,31±2,79**
Σn3	1,28±0,29	1,32±0,25	1,26±0,37
Σn6	16,58±3,88	14,51±3,37*	14,05±2,65**
n3/n6	0,08±0,02	0,09±0,02*	0,09±0,02#
P/S	0,58±0,18	0,49±0,13#	0,46±0,09*
20:4n6/18:2n6	0,021	0,027	0,031
20:5n3/18:3n3	0,07	0,10	0,12

Duomenys išreikšti aritmetiniu vidurkiu su standartiniu nuokrypiu (M±SD). Statistinis patikimumas: \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001, # tendencija, kai 0,05> p <0,1

Ištirtose grupėse nenustatėme statistiškai reikšmingų skirtumų tarp bendro SRR ir MNRR kiekio. Tačiau GTS ir CD sergančių asmenų riebaliniame audinyje rasta mažiau PNRR ir CD grupėje tai buvo statistiškai reikšminga ( $p < 0,001$ ). Šių RR GTS grupės asmenys turėjo 11,4 proc., o CD grupės – 14,3 proc. mažiau, palyginti su sveikaisiais. Taigi, minėti skirtumai galėtų sietis su gliukozės apykaitos sutrikimų sunkumu, kurie CD grupėje yra didesni. Bendro PNRR kiekio skirtumas grupėse, palyginti su sveikais asmenimis, labai priklausė nuo bendro n6 PNRR kiekio skirtumo. GTS grupės asmenų pilvo riebaliniame audinyje buvo 12,5 proc., o CD grupės – 15,3 proc. mažiau n6 PNRR, palyginti su kontroline sveikų asmenų grupe (GTS ir CD grupėse atitinkamai  $p < 0,01$  ir  $p < 0,001$ ). Pastarųjų RR skirtumai ir lėmė bendro PNRR kiekio skirtumus tarp grupių. Bendras n3 riebalų rūgščių kiekis tirtose grupėse nesiskyrė, nors CD grupėje buvo mažiau esminės (būtinai gauti su maistu)  $\alpha$ -linoleno rūgšties (C18:3n3) ( $p < 0,05$ ).

Atskirų riebalų rūgščių lyginamoji analizė parodė, kad GTS ir CD grupių asmenys turi daug mažiau linolo rūgšties (C18:2n6), kuri, beje, yra pagrindinė PNRR riebaliniame audinyje. Tačiau minėtų grupių asmenys turėjo daugiau arachidono rūgšties (C20:4n6), kuri yra linolo rūgšties tolesnis metabolizmo produktas organizme. Riebaliniame audinyje arachidono rūgšties aptinkama labai nedaug (jos būna apie 0,3 proc.). Be to, CD grupėje nustatėme šiek tiek didesnę kiekį eikozatrieno rūgšties (C20:3n9). Šios rūgšties organizme daugėja, kai trūksta esminių riebalų rūgščių. Taip pat šios riebalų rūgšties procentinis kiekis riebaliniame audinyje gali didėti esant n3 ir n6 PNRR apykaitos sutrikimams organizme, kurie gali atsirasti susirgus cukriniu diabetu, kai, sutrikus insulino gamybai arba jo veikimui, padaugėja gliukagono ir pasireiškia jo slopinamasis poveikis RR desaturacijai [37, 38].

Nors bendra n3 PNRR koncentracija tiriamųjų grupėse, palyginti su kontroline sveikų asmenų grupe, nesiskyrė, radome kai kurių šios eilės riebalų rūgščių skirtumų: CD grupėje nustatėme statistiškai reikšmingai mažiau  $\alpha$ -linoleno rūgšties (C18:3n3), o eikozapenteno rūgšties (C20:5n3) daugiau turėjo GTS grupės asmenys; dokozahekseno (C22:6n3) ir dokozahekseno (C22:6n3) rūgščių daugiau radome GTS bei CD grupių asmenų riebaliniame audinyje.

C20:4n6/C18:2n6 santykis parodo desaturazių ir elongazių, dalyvaujančių n6 eilės PNRR apykaitoje, aktyvumą. Šis rodiklis sumažėja, jei slopinami minėti fermentai, verčiantys linolo rūgštį į arachidono. Atitinkamas n3 eilės PNRR apykaitos rodiklis yra C20:5n3/C18:3n3 santykis. Šiame tyrime nustatytus santykius palyginus

su kontroline sveikų asmenų grupe tapo akivaizdu, kad GTS ir CD grupėse jie yra didesni, todėl galime teigti, kad mūsų tirtų asmenų n6 ir n3 eilės PNRR apykaita dar nėra sulėtėjusi.

Remdamiesi pilvo riebalinio audinio RR tyrimo rezultatais, atspindinčiais ilgalaikės mitybos ir lipidų apykaitos pobūdį organizme, galime daryti išvadą, kad tirtų asmenų, turinčių gliukozės toleravimo sutrikimą, taip pat sergančių CD, pilvo riebaliniame audinyje yra mažesnis bendras PNRR kiekis ir jis galėtų būti susijęs su medžiagų apykaitos sutrikimo laipsniu, greitesne riebalų rūgščių mobilizacija iš riebalinio audinio arba mažesniu esminių PNRR (linolo rūgšties C18:2n6 ir linoleno rūgšties C18:3n3) kiekiu maiste.

Siekiant ištirti galimą riebalinio audinio riebalų rūgščių ryšį su adipokinių kiekiu kraujyje, buvo apskaičiuoti Spearmano koreliacijos koeficientai tarp adipokino, leptino ir rezistino koncentracijų kraujyje bei RR kiekio riebaliniame audinyje. Adiponektino koncentracija kraujyje reikšmingai teigiamai koreliavo su n6 eilės PNRR,  $\Sigma$  PNRR ir PNRR/SRR santykiu, o neigiamai – su  $\Sigma$  MNRR. Šiame tyrime gautas statistiškai nereikšmingas neigiamas n3 PNRR ryšys su adiponektino koncentracija kraujyje. Kitų autorių tyrimais buvo patvirtintos neigiamos koreliacijos tarp adiponektino koncentracijos kraujyje ir SRR, bet ne tarp adiponektino ir n3 bei n6 eilės RR. Yra žinoma, kad PNRR pasižymi branduolio  $\gamma$  receptorių agonistiniu veikimu ir todėl gali paveikti adiponektino sekreciją iš riebalinio audinio. Mūsų bei kitų autorių [39] duomenys leidžia teigti, jog PNRR papildytas maistas gali lemti adiponektino, svarbaus antiaterogeninio ir uždegimą slopinančio veiksnio, kiekio kraujyje padidėjimą, tačiau lieka neišskus atskirų n3 ir n6 PNRR poveikis šio adipokino sekrecijai.

Mūsų tyrime leptino koncentracija kraujyje teigiamai koreliavo su keliomis MNRR ir n3 eilės PNRR bei neigiamai – su SRR. Manome, kad leptino ryšiai su MNRR ir SRR gali būti nulemti ne tiek su maistu gaunamų šių riebalų rūgščių kiekiu, kiek steroidil-KoA-desaturazės veiklos pakitimu, nuo kurio priklauso SRR ir MNRR santykis organizmo audiniuose [40]. Kitaip nei SRR ir MNRR, PNRR kiekis riebaliniame audinyje reikšmingai koreliuoja su šių RR kiekiu, patenkančiu į organizmą su maistu. Nustatyti teigiami leptino koncentracijos ryšiai su n3 PNRR kiekiu riebaliniame audinyje gali atspindėti šių RR suvartojimo įtaką leptino sekrecijai. Mokslinėje literatūroje paskelbtų tyrimų duomenys yra prieštaringi. Taigi,



n3 ir n6 PNRR įtaka leptino sekrecijai iki šiol nėra aiški. Visgi mūsų nustatytas teigiamas n3 PNRR ryšys su leptino koncentracija leidžia manyti, kad gausus n3 PNRR vartojimas gali būti susijęs su leptino kiekio kraujyje padidėjimu.

Mes nustatėme statistiškai reikšmingą rezistino koncentracijos kraujyje koreliaciją su kelių atskirų SRR ir MNRR procentiniais kiekiais riebaliniame audinyje, bet ryšio tarp rezistino ir PNRR neaptikome. Apibendrinami galime teigti, kad PNRR neveikia rezistino apykaitos žmogaus organizme, tačiau kai kurios SRR ir MNRR gali sietis su šio adipokino koncentracija kraujyje.

#### **6.6. Lėtine kepenų liga sergančių asmenų pilvo poodinio riebalinio audinio riebalų rūgščių sudėties vertinimas**

Sergant lėtinėmis kepenų ligomis sutrinka organizmo lipidų apykaita, maisto riebalų virškinimas ir ypač – įsiurbimas žarnyne, dėl to nyksta riebalinis ir raumeninis audinys. Tyrimais nustatyta priklausomybė tarp riebalinio audinio nykimo ir kepenų veiklos blogėjimo. Viena iš priežasčių, dėl kurių labai sumažėja riebalinio audinio masė, yra ta, kad daugiau riebalų sunaudojama iš šio rezervo. Panašūs pakitimai vyksta vyrų ir moterų organizme [41]. Kepenyse pradeda sparčiai kauptis TG – prasideda hepatosteatozė. Tokių kepenų veiklos sutrikimą lemia padidėjęs laisvųjų RR srautas iš riebalinio audinio, sumažėjusi šių rūgščių β-oksidacija ir baltymų gamyba kepenyse. Todėl atkeliavusios RR intensyviau naudojamos TG sintezei, be to, mažiau susidaro labai mažo tankio lipoproteinų, išnešančių TG iš kepenų į periferinius audinius.

Bendras sočiųjų riebalų rūgščių kiekis tiriamosiose grupėse nesiskyrė. Ligonių, kurie sirgo lėtine kepenų liga, pilvo riebaliniame audinyje nustatėme mažesnius stearino rūgšties 18:0 ( $p < 0,05$ ) ir arachido rūgšties 20:0 ( $0,1 > p < 0,05$ ) kiekius, palyginti su sveikais asmenimis (10 lentelė). Sergančiųjų grupėje bendras sočiųjų riebalų rūgščių kiekis statistiškai reikšmingai teigiamai koreliavo su mažesniais stearino rūgšties 18:0 ir arachido rūgšties 20:0 kiekiais.

**10 lentelė.** Lyginamieji sveikų ir lėtine kepenų liga sergančių asmenų pilvo poodinio riebalinio audinio riebalų rūgščių sudėties duomenys (procentai nuo jų bendro kiekio) n=24

Riebalų rūgštys	Sveiki asmenys	Sergantieji lėtine kepenų liga
<b>Sočiosios riebalų rūgštys</b>		
14:0	2,76±0,64	2,65±0,79
16:0	19,95±2,12	19,76±2,22
17:0	0,21±0,07	0,29±0,13
18:0	4,14±0,82	3,43±1,13*
20:0	2,35±0,53	1,87±0,67•
22:0	0,10±0,09	0,17±0,12
24:0	0,02±0,02	0,05±0,04
Σ SRR	29,53±2,59	28,23±2,99
<b>Mononesočiosios riebalų rūgštys</b>		
14:1n5	0,24±0,08	0,36±0,17
15:1	0,31±0,06	0,22±0,13*
16:1n7	3,78±0,92	5,74±2,10*
18:1n9	47,11±2,42	47,72±3,73
18:1n7	4,55±0,60	2,87±1,29**
20:1n9	0,19±0,08	0,47±0,78
22:1n9	0,01±0,01	0,06±0,06*
24:1n9	0,11±0,19	0,11±0,13
Σ MNRR	56,31±1,88	57,56±4,79
<b>Polinesočiosios riebalų rūgštys</b>		
18:2n6	12,12±2,29	11,16±4,54
18:3n3	0,20±0,09	0,17±0,09
18:4n3	0,05±0,04	0,10±0,04*
20:2n6	0,25±0,16	0,27±0,12
20:3n9	0,25±0,09	0,25±0,27
20:4n6	0,33±0,06	0,48±0,17*
20:5n3	0,36±0,49	0,15±0,13•
22:2n6	0,02±0,03	0,15±0,26
22:3n3	0,04±0,04	0,13±0,13
22:4n6	0,14±0,09	0,16±0,13
22:5n3	0,28±0,27	0,60±0,82
22:6n3	0,19±0,09	0,57±0,87
Σ n6	13,03±2,41	12,46±4,53
Σ n3	1,13±0,90	1,73±1,64
Σ PNRR	14,16±2,84	14,19±5,08
P/S	0,49±0,12	0,51±0,22

Duomenys išreikšti aritmetiniu vidurkiu su standartiniu nuokrypiu (M±SD). Statistinis patikimumas: \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001, • tendencija, kai 0,1>p<0,05.

MNRR yra vyraujančios pilvo poodiniame riebaliniame audinyje ir jų bendras kiekis abejose tiriamųjų grupėse buvo panašus. Galima tik paminėti, jog sergančiųjų lėtine kepenų liga pilvo riebaliniame audinyje jų radome tik šiek tiek daugiau. Tai sudarė 2,2 proc., palyginti su sveikųjų grupe. Analizuojant MNRR paaiškėjo, kad ligonių pilvo riebaliniame audinyje statistiškai reikšmingai daugiau buvo palmitoleino rūgšties 16:1n7 ( $p<0,05$ ), dokozaonoeno rūgšties 22:1n9 ( $p<0,05$ ) ir mažiau mononesočiosios pentadekano rūgšties 15:1 ( $p<0,05$ ), vakceno rūgšties 18:1n7 ( $p<0,01$ ). Pastarųjų dviejų rūgščių pilvo riebaliniame audinyje būna palyginti nedaug.

Bendras PNRR kiekis visose tiriamųjų asmenų grupėse buvo panašus. Vertindami atskirų PNRR kiekius nustatėme, kad sergantys asmenys turi kiek mažiau eikozapenteno 20:5n3 ( $0,1>p<0,05$ ) ir daugiau oktadekanotetraeno 18:4n3 ( $p<0,05$ ) bei arachidono 20:4n6 ( $p<0,05$ ) rūgščių, palyginti su sveikaisiais. Esminių PNRR stokos rodiklis – eikozatrieno rūgšties kiekis – grupių tiriamųjų buvo beveik vienodas.

Apibendrinę lipidų rezervinio audinio riebalų rūgščių sudėties tyrimo rezultatus, galime teigti, kad tiriamieji gavo pakankamą esminių PNRR kiekį ir jų rezorbcija nesutrikusi. Taip pat galima daryti prielaidą, kad sergančiųjų lėtine kepenų liga organizme nėra suintensyvėjusio lipidų rezervinio audinio nykimo požymių. Taigi, šie duomenys rodo tik pradinę ligos stadiją.

#### **6.7. Vaikų, sergančių steroidams jautriu nefroziniu sindromu, kraujo serumo riebalų rūgščių sudėtis ir žuvų taukų n3 riebalų rūgščių įtaka jų kraujo lipidams**

Nors steroidams jautrus nefrozinis sindromas (SJNS) laikomas gerybine liga, kuriai nebūdingas progresavimas, tačiau manoma, kad esant dažnai atsinaujinančiam SJNS vaikams, kuriems yra genetiškai determinuotas didelis lipoproteino a kiekis kraujyje, ilgainiui gali vystytis ankstyva aterosklerozė, padidėti širdies ir kraujagyslių ligų rizika [42]. Glomerulosklerozės ir aterosklerozės patogenezės panašumą patvirtino J. R. Diamond [43]. Lipidų apykaitos sutrikimo korekcija galėtų pristabdyti ar sulėtinti nefrozinio sindromo progresavimą [42].

Atlikta daugybė tyrimų siekiant sumažinti lipidų koncentraciją kraujyje. Buvo mėginama skirti mažai cholesterolio turinčią dietą, medikamentinį gydymą tulžies rūgščių rišikliais, fibratais, cholesterolio sintezės inhibitoriais. Tačiau žinomas ir minėtų vaistų šalutinis poveikis, todėl vaikams jie beveik neskiriami [44]. Gyvūnų ir žmonių tyrimai parodė, kad dieta, kurioje gausu ilgagrąndinių n3 eilės PNRR, mažina

lipidų kiekį kraujyje, ypač bendrą TG kiekį, bei iš arachidono rūgšties susidarančių eikozanoidų gamybą, slopina trombocitų agregaciją, skatina kraujagyslių išsiplėtimą bei didesnio šalutinio poveikio [45]. Žuvų taukais papildant dietą, bandyta gydyti Ig A nefropatiją, *lupus* nefritą, reumatoidinį artritą, astmą, psoriazė, opinį kolitą, širdies ir kraujagyslių ligas [46]. Išvardyti faktai suteikia pakankamą pagrindą išbandyti žuvų taukus gydant vaikų SJNS.

Svarbiausių RR sudėtis SJNS sergančių vaikų kraujo serume prieš ir po gydymo tik prednizolonu ir prednizolonu kartu papildant dietą žuvų taukais parodyta 11 lentelėje.

**11 lentelė.** SJNS sergančių vaikų kraujo serumo riebalų rūgščių sudėtis (proc. nuo jų bendro kiekio; aritmetinis vidurkis ± standartinis nuokrypis)

Riebalų rūgštys	Prieš gydymą	Po gydymo prednizolonu	Po gydymo prednizolonu ir žuvų taukais
Σ SRR	31,11 ± 4,16	33,06 ± 2,27	34,56 ± 2,01
Σ PNRR	39,03 ± 5,89	38,68 ± 6,28	39,17 ± 3,89
Σ n3 PNRR	3,67 ± 1,59	3,76 ± 1,18	<b>5,71 ± 2,33 *</b>
Σ n6 PNRR	35,36 ± 5,11	34,91 ± 6,23	33,44 ± 2,78
20:5 n3	0,73 ± 0,59	0,48 ± 0,25	<b>1,80 ± 1,24 *</b>
22:6 n3	1,77 ± 0,80	2,03 ± 0,86	<b>2,78 ± 0,83 *</b>
20:4 n6	4,42 ± 1,23	4,73 ± 0,98	4,37 ± 0,86
PNRR/SRR	1,3 ± 0,47	1,18 ± 0,27	1,14 ± 0,16
n6/n3	9,6 ± 3,2	10,1 ± 3,4	<b>6,9 ± 3,4*</b>

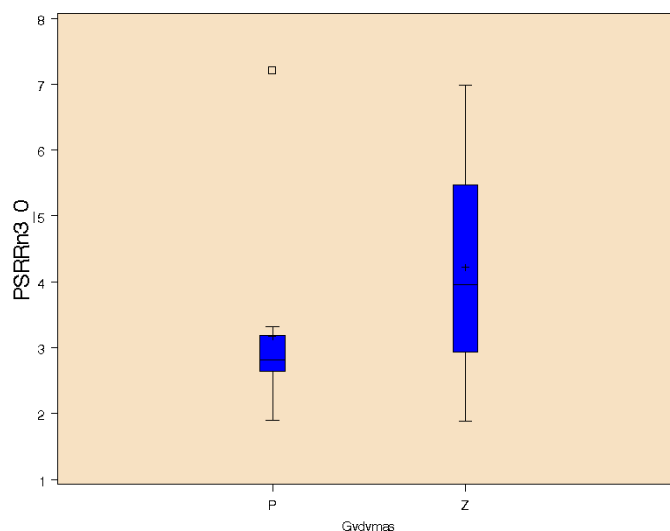
Ištirtos sočiosios (14:0, 15:0, 16:0, 17:0, 18:0, 20:0, 22:0), mononesočiosios (14:1n5, 16:1 n7, 18:1 n9, 18:1 n7, 20:1 n9, 22:1n9), polinesočiosios (18:2 n6, 18:3 n3, 20:2 n6, 20:4 n6, 20:5 n3, 22:6 n3) RR.

\* – statistiškai reikšminga,  $p < 0,05$ .

Prieš gydymą abiejose vaikų grupėse riebalų rūgščių koncentracija serume ir SRR/PNRR santykis statistiškai reikšmingai nesiskyrė. SRR tiriamojoje (žuvų taukų) grupėje po gydymo reikšmingai padaugėjo ( $p < 0,04$ ); kontrolinėje grupėje taip pat turėjo tendenciją didėti po gydymo, tačiau abiejų grupių rezultatai statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

PNRR suma kraujo serume po gydymo abiejose grupėse taip pat nesiskyrė. Po tiriamosios grupės pacientų gydymo PNRR n6 suma sumažėjo ( $p < 0,02$ ), o bendras PNRR n3 kiekis gerokai padidėjo, palyginti su kontroline grupe ( $p < 0,02$ ; 9 pav.).

PNRR n6 ir n3 santykis kraujo serume po gydymo kontrolinėje grupėje liko nepakitęs, o tiriamojoje žuvų taukų grupėje patikimai sumažėjo ( $p < 0,04$ ).



**9 pav.** n3 polinesočiųjų riebalų rūgščių kiekio kitimas po gydymo žuvų taukais  
P – prednizolonu gydyti vaikai (kontrolinė grupė)  
Z – žuvų taukais ir prednizolonu gydyti vaikai (tiriamoji grupė)  
 $p < 0,02$

Po 3 mėn. gydymo žuvų taukais EPR/AR santykis padidėjo ir statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo gydytų vien prednizolonu ( $p < 0,01$ ).

Tiriamosios ir kontrolinės grupių pacientų kraujo serumo lipidų koncentracija prieš ir po gydymo apibendrinta 12 lentelėje. Nustatyta triacilglicerolių mažėjimo tendencija gydant žuvų taukais ( $p < 0,06$ ). Bendrojo Ch, DTL, MTL cholesterolio koncentracija nei vienoje, nei kitoje grupėje po gydymo reikšmingai nesiskyrė.

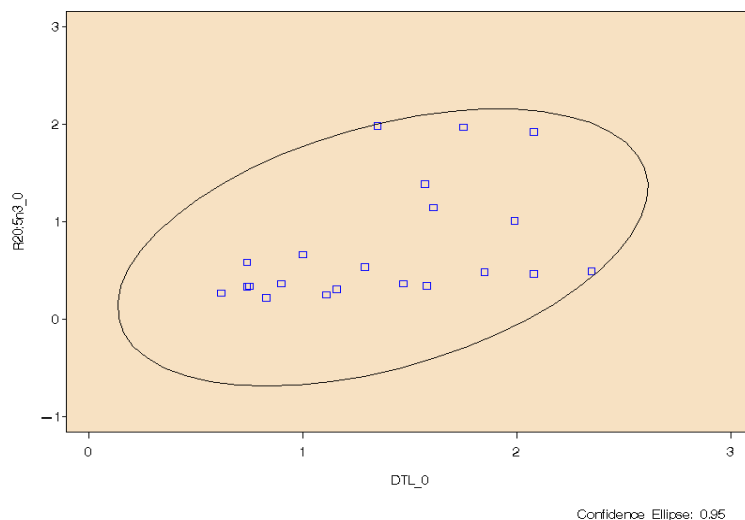
**12 lentelė.** Žuvų taukų įtaka SJNS sergančių vaikų serumo lipidų kiekiui

Serumo lipidai mmol/l	Bendras Ch	DTL Ch	MTL Ch	TG
Prieš gydymą	7,74 ± 2,38	1,61 ± 0,68	5,02 ± 2,23	2,58 ± 1,95
Po gydymo P	4,39 ± 1,11	1,52 ± 0,66	2,49 ± 0,96	1,47 ± 0,69
Po gydymo Ž	4,85 ± 1,08	1,61 ± 0,72	2,76 ± 0,91	<b>1,14 ± 0,51*</b>

P – gydymas vien prednizolonu; Ž – gydymas prednizolonu ir žuvų taukais.

\* -  $p < 0,058$ , lyginant abi grupes

Prieš gydymą PNRR teigiamai koreliavo su DTL lipoproteinais ( $r=0,7$ ,  $p<0,0001$ ); neigiamai – su serumo TG ( $r=-0,47$ ,  $p<0,03$ ). EPR taip pat tiesiogiai koreliavo su DTL ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ; 10 pav.). Tarp EPR ir MTL Ch bei bendrojo Ch buvo rasta neigiama koreliacija (atitinkamai  $r=-0,46$ ,  $p<0,03$  ir  $r=-0,42$ ,  $p<0,05$ ). Arachidono rūgštis SJNS sergantiems vaikams ligos pradžioje neigiamai koreliavo su serumo TG ( $r=-0,54$ ,  $p<0,01$ ).



**10 pav.** Serumo eikozapenteno rūgšties ryšys su didelio tankio lipoproteinų cholesteroliu ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ )

R 20:5n3 – eikozapenteno rūgštis  
DTL\_0 – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis

Po gydymo kontrolinėje grupėje PNRR ir AR atvirkščiai koreliavo su TG ( $r=-0,62$ ,  $p<0,04$  ir  $r=-0,63$ ,  $p<0,04$ ), o žuvų taukais gydytų vaikų grupėje tokio ryšio nebuvo.

Nefroziniu sindromu sergančių vaikų hiperlipidemijos gydymas iki šiol lieka problemiškas. Kai kurie autoriai nurodo, kad lipidų sutrikimas gali pagreitinoti inkstų ligos progresavimą, tačiau koks mechanizmas ir koks hiperlipidemijos pobūdis skatina inkstų ligų vystymąsi, nėra visai aišku.

Nustatyta, kad kai kuriems nefroziniu sindromu sergantiems vaikams PNRR sudėties pasiskirstymas yra nenormalus [47]. Nors nėra vienodos nuomonės, tačiau

keletas autorių teigia, kad normalus n6 ir n3 PNRR santykis turėtų būti nuo 4:1 iki 7:1, tuomet sumažėja autoimuninių, uždegiminių, širdies ir kraujagyslių ligų grėsmė [48]. Riebalų rūgščių sudėties pokyčiai – padidėjęs bendras n3 PNRR ir sumažėjęs n6 PNRR kiekis kraujyje bei atitinkamai pakitęs n6 ir n3 santykis – parodė teigiamą žuvų taukų įtaką mūsų tirtų SJNS sergančių vaikų riebalų rūgščių pasiskirstymui.

Literatūros duomenys vertinant žuvų taukų įtaką LMTL Ch, MTL Ch, bendrojo Ch kiekio mažėjimui ir DTL Ch didėjimui nefroziniu sindromu sergančių asmenų kraujyje yra gana prieštaringi [45, 49]. Kaip ir daugelis tyrėjų, mes nenustatėme minėtas lipidų frakcijas mažinančio ar DTL didinančio n3 riebalų rūgščių poveikio. Manoma, kad šis poveikis priklauso nuo žuvų taukų dozės: vartojant mažas (4–6 g per parą) dozes, mažėja trombocitų agregacija, kraujas klampumas, o didesnės (7–18 g per parą) dozės mažina ne tik TG, bet ir kitų aterogeninių lipidų kiekį kraujyje [50]. Didesnės dozės patariama vartoti kartu su antioksidatoriais (vit. E, C), nes didesnis PNRR kiekis organizme lemia daug jautresnių oksidacijai ir sykiu aterogeniškesnių MTL sintezę [51].

Tirtų vaikų grupėje po gydymo buvo nustatytas mažesnis arachidono rūgšties kiekis ir smarkiai padidėjęs EPR/AR santykis. Ankstesni tyrimai parodė, kad gydant žuvų taukais AR sumažėjimas ir EPR/AR santykio padidėjimas turi įtakos trombocitų agregacijos sumažėjimui *in vitro* ir *in vivo* [52]. Kodėl AR biosintezė mažėja esant didesniai n3 PNRR kiekiui maiste? Tai aiškinama daug greitesniu n3 RR metabolizmu, nes jos giminingesnės RR apykaitos fermentams negu n6 RR. Taigi, atitinkamas šių RR santykis lemia normalų lipidų metabolizmą, kraujas krešumą ir gali padėti išvengti tromboembolinių komplikacijų.

Dėl gydymo trukmės ir žuvų taukų dozės vienodos nuomonės nėra. Tačiau manoma, kad saugesnės, geriau toleruojamos yra mažais kiekiais ir ilgesnį laiką vartojamos n3 PNRR. Mūsų tirtiems vaikams skirta žuvų taukų dozė jokio reikšmingo šalutinio poveikio neturėjo.

Apibendrinus tyrimo rezultatus galima konstatuoti, kad žuvų taukai turėjo įtakos kraujyje riebalų rūgščių sudėties pokyčiams. Dietos papildymas n3 riebalų rūgštimis turėjo tendenciją mažinti TG kiekį ( $p < 0,06$ ). EPR/AR santykio padidėjimas parodė žuvų taukų, kaip galimą trombocitų agregaciją mažinančio preparato, naudą. Gydymas žuvų taukais skiriamas 6 ml per parą buvo saugus, jokio nepageidaujamo poveikio neturėjo.

## 7. Išvados

1. Lietuvos vyrų pilvo poodiniame riebaliniame audinyje rastas didesnis polinesočiųjų riebalų rūgščių kiekis ir mažesnis antioksidatorių kiekis kraujyje rodo nepakankamą lipidų apsaugą nuo oksidacijos ir, matyt, tai gali būti vienas iš rizikos veiksnių, lemiančių pagreitėjusią aterosklerozę, didesnę sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis.
2. Pagrindiniai veiksniai, darantys įtaką MTL jautrumui oksidacijai, yra didesnė ilgagrandinių polinesočiųjų riebalų rūgščių koncentracija, mažesnis tokoferolio kiekis ir didesnė kraujo plazmos triacilglicerolių koncentracija.
3. Didesnę 7β-hidroksicholesterolio koncentraciją Lietuvos vyrų kraujo plazmoje lemia intensyvesnė lipidų peroksidacija *in vivo*.
4. Sergančiųjų KŠL kraujyje yra daug mažiau PNRR ir, sumažėjus antiaterogeninių eikozanoidų sintezei, tai gali būti vienas iš aterogenezę skatinančių veiksnių.
5. Asmenų, turinčių gliukozės toleravimo sutrikimą, taip pat sergančių cukriniu diabetu, pilvo riebaliniame audinyje yra mažesnis bendras polinesočiųjų riebalų rūgščių kiekis, kurio laipsnis galėtų būti susijęs su medžiagų apykaitos sutrikimo sunkumu.
  - 5.1. Adiponektino koncentracijos kraujyje reikšminga teigiama koreliacija su n6 eilės PNRR ir Σ PNRR leidžia manyti, jog PNRR papildytas maistas gali padidinti adiponektino kiekį kraujyje.
  - 5.2. Teigiami leptino koncentracijos ryšiai su n3 PNRR kiekiu riebaliniame audinyje gali rodyti šių RR suvartojimo įtaką leptino sekrecijai.
  - 5.3. PNRR neveikia rezistino apykaitos žmogaus organizme, tačiau kai kurios SRR ir MNRR gali sietis su šio adipokino koncentracija kraujyje.
6. Panašūs riebalų rūgščių kiekiai pradinių stadijų lėtine kepenų liga sergančių ir sveikų asmenų pilvo riebaliniame audinyje leidžia daryti prielaidą, kad visi jie gauna pakankamai esminių riebalų rūgščių ir jų apykaita nesutrikusi.
7. Žuvų taukai (n3 PNRR šaltinis) daro įtaką nefroziniu sindromu sergančių vaikų kraujo riebalų rūgščių sudėties pokyčiams. Dietos papildymas omega-3 riebalų rūgštimis turėjo tendenciją mažinti triacilglicerolių kiekį.



## 8. Numatomų mokslinių tyrimų kryptys ir perspektyvos

Riebalų rūgščių tyrimas dujų chromatografijos metodu yra svarbus moksliniams tyrimams, vertinant žmogaus organizmo audinių riebalų rūgščių sudėtį. Tai reikšminga visuomenės sveikatos požiūriu, kai epidemiologiniais tyrimais siekiama įvertinti gyventojų mitybą. Ypač vertinga nustatyti riebalų rūgščių sudėtį vykdant tęstinius tyrimus, kuriais mėginama išsiaiškinti sąveikas tarp suvartojamų riebalų rūgščių sudėties, jų apykaitos organizme ir rizikos susirgti lėtinėmis neinfekcinėmis ligomis.

Lietuvos gyventojų mirtingumo nuo lėtinių neinfekcinių ligų rodikliai yra dideli, jų mažėjimo tendencijos nėra ir priežastys iki galo neaiškios. Sergamumą šiomis lėtinėmis ligomis lemia daug veiksnių, iš jų ir netinkami mitybos įpročiai, kurie labai pasikeitė perėjus prie rinkos ekonomikos ir pakitus maisto prekių asortimentui. Atsižvelgiant į tai planuojami įvairiomis lėtinėmis neinfekcinėmis ligomis (širdies ir kraujagyslių, kepenų, cukriniu diabetu) sergančių asmenų kraujo ir riebalinio audinio riebalų rūgščių sudėties tyrimai, kuriuose būtų kompleksiskai nagrinėjama įvairių medžiagų apykaitos sąveika su riebalų rūgštimis.

Darbe pateikti duomenys nėra galutiniai, ir tyrimai tęsiami. Numatomos šios tyrimų kryptys:

- riebalų rūgščių ryšys su širdies ir kraujagyslių, kepenų, inkstų ligų, cukrinio diabeto etiopatogeneze;
- padidintos biologinės vertės maisto produktų tyrimai ir jų taikymas ligų prevencijai.

## 9. Cituojami literatūros šaltiniai

1. European health for all database (HFA-DB). <http://www.euro.who.int/HFADB> (žiūrėta 2009-01-26).
2. Lietuvos sveikatos informacijos centras. <http://www.lsic.lt/> (žiūrėta 2009-01-27).
3. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30-year follow-up from the Framingham study. *J Am Med Assoc* 1987; 257: 2176–80.
4. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41(suppl): 1–211.
5. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: Modification of LDL that increase its atherogenicity. *N Eng J Med* 1989; 320(14): 915–24.
6. Henriksen T, Mahoney EM, Steinberg D. Enhanced macrophage degradation of low-density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: Recognition by receptors for acetylated LDL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6499–503.
7. Heinecke JW, Rosen H, Chait A. Iron and copper promote modification of low density lipoprotein by human arterial smooth muscle cells in culture. *J Clin* 1984;74: 1890–4.
8. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Rad Biol Med* 1992; 13: 341–90.
9. Steinbrecher UPS, Parthasarathy S, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low-density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low-density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 83: 3883–7.
10. Esterbauer H, Puhl H, Dieber-Rotheneder M, Waeg G, Rabl H. Effect of antioxidants on oxidative modification of LDL. *Ann Med* 1991; 23: 573–81.
11. [www.metamatrix.com/Publications/Fatty%20Acid%20Profiling](http://www.metamatrix.com/Publications/Fatty%20Acid%20Profiling) (žiūrėta 2008-12-04).
12. <http://www.gsdl.com/assessments/fattyacids/> (žiūrėta 2008-12-04).
13. Baylin A, Kabagambe EK, Siles X, Campos H. Adipose tissue biomarkers of fatty acid intake. *Am J Clin Nutr* 2002; 76 (4): 750–57.
14. Brown AJ, Jessup Q. Oxysterols and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 142: 1–28.
15. Breuer O, Dzeletovic S, Lund E, Diczfalusy U. The oxysterols cholest-5-ene-3b,4a-diol, cholest-5-ene-3b,4b-diol and cholestane-3b,5a,6a-triol are formed during in vitro oxidation of low density lipoprotein, and are present in human atherosclerotic plaques. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1302: 145–52.
16. Dzeletovic S, Breuer O, Lund E, Diczfalusy U. Determination of cholesterol oxidation products in human plasma by isotope dilution-mass spectrometry. *Anal Biochem* 1995; 225: 73–80.
17. Kleinveld H, Hak-Lemmers H, Stalenhoef A, Demacker P. Improved measurement of low-density lipoprotein susceptibility to copper-induced oxidation: application of a short procedure for isolating low-density lipoprotein. *Clin Chem* 1992; 38: 2066–72.
18. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265–275.

19. Öhrwall M, Tengblad S, Ekstrand B, Siegbahn A, Vessby B. Malondialdehyde concentration in plasma is inversely correlated to the proportion of linoleic acid in serum lipids. *Atherosclerosis* 1994; 108: 103–10.
20. Folch J, Lees M, Stanley G. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue. *J Biol Chem* 1957; 226: 497–509.
21. Stoffel W, Chu F, Ahrens E. Analysis of long-chain fatty acids by gas-liquid chromatography. *Anal Chem* 1959; 31(2): 307–8.
22. Kristenson M, Ziedén B, Kucinskiene Z, Schäfer-Elinder L, Bergdahl B, Elwing B. Antioxidant state and mortality from coronary heart disease in Lithuanian and Swedish men: concomitant cross sectional study of men aged 50. *BMJ* 1997; 314: 629–33.
23. Kleinveld H, Haber A, Stalenhoef A, Demacker P. Oxidation resistance, oxidation rate, and extent of oxidation of human low-density lipoprotein depend on ratio of oleic acid content to linoleic acid content: studies in vitamin E deficient subjects. *Free Rad Biol Med* 1993; 15: 273–80.
24. Patel R, Diczfalusy U, Wilson M, Darelly-Usmar V. Formation of oxysterols during oxidation of low density lipoprotein by peroxynitrite, myoglobin and copper. *J Lipid Res* 1996; 37: 2361–2371.
25. Salonen J, Nyyssonen K, Salonen R, Porkkala E, Tuomainen TP, Diczfalusy U, Bjorkhem I. Lipoprotein oxidation and progression of carotid atherosclerosis. *Circulation* 1997; 95: 840–5.
26. Smith L. Membrane lipid peroxidation. In: Vigo-Pelfrey C, ed. *Cholesterol Oxidation*. Boca Raton, Fla: CRC Press; 1990:129–54.
27. Hegsted D, McGrundy R, Myers M, Stare F. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 1965; 17: 281–95.
28. Reaven P, Parthasarathy S, Grasse B, Miller E, et al. Feasibility of using an oleate-rich diet to reduce the susceptibility of low-density lipoprotein and oxidative modification in humans. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 701–6.
29. Paul J, Nestel. Polyunsaturated fatty acids (n3, n6). *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 1161–7.
30. Knapp HR, Reilly IAG, Alessandrini P, FitzGerald GA. In vivo indexes of platelet and vascular function during fish oil administration in patients with atherosclerosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 937–42.
31. Dyerberg J, Mortensen JZ, Nielsen AH, Schmidt EB. n-3 Polyunsaturated fatty acids and ischaemic heart disease. *Lancet* 1982; 2: 614.
32. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, et al. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leucotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med* 1985; 312: 1217–24.
33. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and reinfarction trial. *Lancet* 1989; 2: 757–61.
34. Riemersma RA, Wood DA, Butler S, et al. Linoleic acid in adipose tissue and coronary heart disease. *B M J* 1986; 292: 1423–7.
35. Vessby B, Gustafsson I-B, Tangblad S, Boberg M, Andersson A. Desaturation and Elongation of Fatty Acids and Insulin Action. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, June 1, 2002; 967(1): 183–95.
36. Tjønneland A, Overvad K, Thorling E, Ewertz M. Adipose tissue fatty acids as biomarkers of dietary exposure in Danish men and women. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 629–633.

37. Faas FH, Cartier WJ. Cytochrome P450 mediated drug metabolism in the streptozotocin diabetic rat. *Horm Metab Res* 1980; 12(12): 706–7.
38. Bassi A, Avogardo A, Crepaldi C, et al. Short-term diabetic ketosis alters n-6 polyunsaturated fatty acid content in plasma phospholipids. *J. Clin. Endocrinol Metab* 1996; 81(4): 1650–3.
39. Fernandez-Real JM, Venderell J, Ricart W. Circulating adiponectin and plasma fatty acid profile. *Clin Chem* 2005; 51: 603–9.
40. Flowers JB, Rabaglia ME, Schueler KL et al. Loss of steryl-CoA desaturase-1 improves insulin sensitivity in lean mice but worsens diabetes in leptin-deficient obese mice. *Diabetes* 2007; 56: 1228–39.
41. Merli M, Ringio O, Capocaccia L, et al. Nutritional status in cirrhosis / Italian Multicentre Cooperative Project on nutrition in liver cirrhosis. *Journal of Hepatology* 1994; 21: 317–25.
42. Nakahara C, Kobayashi K, Hamaguchi H, Kanemoto K, Kashiwagi R, Matsui A. Plasma lipoprotein (a) levels in children with minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 657–61.
43. Diamond JR. Analogous pathobiologic mechanisms in glomerulosclerosis and atherosclerosis. *Kidney Int* 1991; 39: 29–34.
44. Hall AV, Parbtani A, William FC, Spanner E, Murray WH, Philbrick DJ, Holub BJ. Omega-3 fatty acid supplementation in primary nephrotic syndrome: effects on plasma lipids and coagulopathy. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1321–8.
45. Goh YK, Jumpsen JA, Ryan EA, Clandinin MT. Effects of  $\omega$ 3 fatty acid on plasma lipids, cholesterol and lipoprotein fatty acid content in NIDDM patients. *Diabetologia* 1997; 40: 45–52.
46. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260–9.
47. Thabet MAEH, Salkedo JR, Chan JCM. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 559–66.
48. Simopoulos AP. The importance of ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 365–79.
49. Piolot A, Blache D, Boulet L, Fortin LJ, Dubreuil D, Marcoux C, et al. Effect of fish oil on LDL oxidation and plasma homocysteine concentrations in health. *J Lab Clin Med* 2003; 141: 41–9.
50. Block MC, Bilo HJG, Nanta JJP, Popp-Snijders C, Mulder C, Donker M. Dose–response effects of fish oil supplementation in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 120–127.
51. Schmidt EB., Moller JM., Svaneborg N., Dyerberg J. Safety aspects of fish oils. *Drug Invest* 1994; 7: 215–20.
52. Mezzano D, Kosiel K, Martinez K, Cuevas A, Panes O, Aranda E et al. Cardiovascular risk factors in vegetarians: normalization of hyperhomocysteinemia with vitamin B<sub>12</sub> and reduction of platelet aggregation with n-3 fatty acids. *Thrombosis Research* 2000; 100: 153–60.

## 10. Habilitacijos procedūroje apibendrinamų mokslo darbų sąrašas

### STRAIPSNIAI

leidiniuose, įrašytuose į Mokslinės informacijos instituto (ISI) sąrašą  
(pateikiant visą leidinio, įtraukto į ISI sąrašą, pavadinimą)

1. Bo. Zieden, **A. Kaminskas**, M. Kristenson, Z. Kučinskienė, B. Vessby, A.G. Olsson, U. Diczfalusy. Increased plasma 7 $\beta$ -hydroxycholesterol concentrations in a population with a high risk for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 967–971. (ISI, <http://isiknowledge.com>).
2. **A. Kaminskas**, Bo. Zieden, B. Elving, M. Kristenson, A. Abaravičius, B. Bergdahl, A. Olsson, Z. Kučinskienė. Adipose tissue fatty acids in men from two populations with different cardiovascular risk: the LiVicordia study. *Scan J Clin Lab Invest* 1999; 59: 1–6. (ISI, <http://isiknowledge.com>).
3. Bo. Zieden, **A. Kaminskas**, M. Kristenson, A.G. Olsson, Z. Kučinskienė. Long chain polyunsaturated fatty acids may account for higher low-density lipoprotein oxidation susceptibility in Lithuanian compared to Swedish men. *Scan J Clin Lab Invest* 2002; 62 (4):307–314. (ISI, <http://isiknowledge.com>).
4. **A. Kaminskas**, V. Briedis, R. Budrioniene, V. Hendrixson, R. Petraitis, Z. Kučinskiene. Fatty acid composition of sea buckthorn (*Hippophae Rhamnoides L.*) pulp oil of Lithuanian origin stored at different temperatures. *Biologija* 2006; 2: 39–41. (web of Science, Master Journal List, Thomson ISI, [www.thomson.com](http://www.thomson.com)).

### STRAIPSNIAI

leidiniuose, įrašytuose į Lietuvos mokslo tarybos patvirtintas  
tarptautines duomenų bazes

- 1 R. Čerkauskienė, **A. Kaminskas**, P. Kaltenis, D. Vitkus. Influence of omega-3 fatty acids on lipid metabolism in children with steroid sensitive nephrotic syndrome [in Lithuanian]. *Medicina* 2003; 39 Suppl 1: 82–87. (*Index Medicus and Medline, IndexCopernicus, ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J\_Medline.txt, http://www.cisi.org/*)
- 2 **A. Kaminskas**, A. Abaravičius, Z. Kučinskienė, A. Masiliūnaitė, A. Liutkevičius, M. Kulikauskienė, A. Šarkinas, R. Dikčiūtė. Lietuvoje sukurtų padidintos biologinės vertės kokybiškų maisto produktų poveikio žmonių sveikatai tyrimai. *Laboratorinė medicina* 2006; 4(32): 3–6. (*IndexCopernicus http://www.cisi.org/*)
- 3 **A. Kaminskas**, A. Abraitienė, V. Urbanavičius, Z. Kučinskienė. Pilvo poodinio riebalinio audinio riebalų rūgščių sudėties pokyčiai esant priešdiabetinei būklei ir sergant 2 tipo cukriniu diabetu. *Laboratorinė medicina* 2007; t. 9, N. 4(36): 161–164. (*IndexCopernicus http://www.cisi.org/*)
- 4 A. Abraitienė, V. Urbanavičius, Z. Kučinskienė, **A. Kaminskas**, D. Vitkus. Adiponektino apykaitos ypatumai prediabetinėse būklėse ir ankstyvoje 2 tipo cukrinio diabeto stadijoje. *Medicinos teorija ir praktika* 2008;14 (2): 165–172. (*IndexCopernicus http://www.cisi.org/*)
- 5 A. Abraitienė, V. Urbanavičius, **A. Kaminskas**, Z. Kučinskienė. Pilvo poodinio riebalinio audinio riebalų rūgščių spektro ryšiai su adiponektino,

- leptino ir rezistino kiekiams kraujyje. *Medicinos teorija ir praktika* 2008; 14(3): 270–274. (*IndexCopernicus* <http://www.cisi.org/>)
- 6 R. Petraitis, **A. Kaminskas**, A. Abaravičius, L. Bagdonaitė, A. Olsson, Z. Kučinskienė. Ageing and prevalence changes of coronary heart disease risk factors among Vilnius men: the LiVicordia – V10 study. *Acta Medica Lituanica* 2008; 15(3):145–155. (*IndexCopernicus* <http://www.cisi.org/>)

#### STRAIPSNIAI

Lietuvos recenzuojamose periodiniuose leidiniuose

- 1 **A. Kaminskas**, Z. Kučinskienė. Polyunsaturated fatty acids. Investigation of their effect in the treatment of diabetes mellitus. *Acta Medica Lituanica* 1994; 1: 5–7.
- 2 Z. Kučinskienė, A.G. Olsson, A. Abaravičius, L. Aizenienė, I. Baliukynienė, B. Bergdahl, H. Čelkauskas, R. Dikčiūtė, **A. Kaminskas**, M. Kristenson, L. Razinkovienė, V. Urmonas, Bo Zieden. Koronarinės širdies ligos naujų rizikos faktorių paieškos ir tyrimas – LIVIKORDIA studija. *Medicina* 1997; 33, (pr. 9): 122–127.
- 3 **A. Kaminskas**, Z. Kučinskienė, Bo Zieden, M. Kristenson, A.G. Olsson. Kraujo plazmos riebalų rūgščių spektras, tiriant Vilniaus ir Linčiopingo (Švedija) miestų vyrus – LiVicordia studija. *Medicina* 1998; 34 (4): 309–313.
- 4 **A. Kaminskas**, Z. Kučinskienė. Pilvo riebalinio audinio riebalų rūgščių tyrimas LiVicordia studijoje. *Laboratorinė medicina* 1999; 3: 18–20.
- 5 **A. Kaminskas**, R. Petraitis, Z. Kučinskienė, R. Plaušinitis. Sergančiųjų koronarine širdies liga kraujo plazmos riebalų rūgščių spektras. *Laboratorinė medicina* 2001; 1(9): 8–10.
- 6 **A. Kaminskas**, Z. Kučinskienė, E. Gavelienė, J. Jakutienė. Lėtine kepenų liga sergančių asmenų pilvo poodinio riebalinio audinio riebalų rūgščių sudėtis: bandomasis tyrimas. *Laboratorinė medicina* 2003; 3(19): 16–18
- 7 **A. Kaminskas**. Nepakeičiamosios omega-3 riebalų rūgštys. *Laboratorinė medicina* 2004; 2(22): 36–41.
- 8 **A. Kaminskas**. Omega-3 riebalų rūgštys ir lipoproteinai. *Laboratorinė medicina* 2005; 1(25): 24–27.
- 9 A. Masiliūnaitė, V. Briedis, **A. Kaminskas**, R. Petraitis. Lietuvoje pagaminto ir laikyto skirtingoje temperatūroje šaltalankių uogų minkštimo aliejaus riebalų rūgščių tyrimas. *Laboratorinė medicina* 2005; 2(26): 31–33.
- 10 A. Masiliūnaitė, **A. Kaminskas**. Riebalų rūgštys ir jų įtaka žmogaus organizmui. *Laboratorinė medicina* 2005; 2(26): 38–41.

#### KITOS PUBLIKACIJOS

- 11 **A. Kaminskas**, Z. Kučinskienė. Lietuvos ir Švedijos vyrų pilvo riebalinio audinio riebalų rūgščių tyrimas. In: Aktualūs medžiagų apykaitos klausimai: medžiaga, 1999 m. gegužės 25–27 d., Vilnius, p. 415–418.

Spausdino Vilniaus universiteto leidykla  
Universiteto g. 1, LT-01122 Vilnius  
Tiražas 40 egz.