



VILNIAUS UNIVERSITETAS

VALDAS BANYS

**ATEROSKLEROZĖS IR METABOLINIO SINDROMO
PATOGENEZĖS YPATUMAI VERTINANT
NAUJUS TROMBOCITŲ IR UŽDEGIMO ŽYMENIS**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2015 metai

Disertacija rengta 2011–2014 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Fiziologijos, biochemijos mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedroje

Mokslinis vadovas:

Prof. habil. dr. Zita Aušrelė Kučinskienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

TURINYS

	SANTRUMPOS	7
1.	IVADAS	10
1.1.	Ižanga	10
1.2.	Darbo mokslinis naujumas	11
1.3.	Praktinė darbo reikšmė	12
1.4.	Darbo tikslas	14
1.5.	Darbo uždaviniai	14
1.6.	Ginamieji teiginiai	15
1.7.	Autoriaus indėlis	15
2.	LITERATŪROS APŽVALGA	16
2.1.	Trombocitų padidėjusio reaktyvumo teorija	18
2.2.	Trombocitų, trombozės ir uždegimo patogenezinis ryšys	19
2.3.	Trombocitų vaidmuo lėtinių neinfekcinių ligų patogenezėje	26
2.3.1.	Aterosklerozė	26
2.3.2.	Metabolinis sindromas	28
2.3.3.	Cukrinis diabetas	29
2.3.4.	Nutukimas	31
2.4.	Padidėjusio trombocitų reaktyvumo žymenys	32
2.4.1.	C reaktyvusis baltymas	33
2.4.2.	Fibrinogenas	34
2.4.3.	Vilebrando faktorius	34
2.4.4.	Vidutinis trombocitų tūris	35
2.4.5.	Didelio tankio lipoproteinai	37
2.4.6.	CD40L	39
2.4.7.	CD36	40
2.4.8.	Chemokinai / citokinai	40

2.4.9.	Trombocitų išskiriamos mikrodalelės	41
2.4.10.	Peroksisomų proliferatoriaus aktyvinti receptoriai (PPAR)	42
2.4.11.	P selektinas	44
2.5.	Ciklofilinas A	45
2.5.1.	Baltymo biochemija	45
2.5.2.	Ciklofilinas A bei širdies ir kraujagyslių ligos	47
2.5.3.	Ryšys tarp ciklofilino A ir kitų aterosklerozės rizikos veiksnių	48
3.	TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI	50
3.1.	Imties tūris, tiriamųjų atranka	50
3.2.	Tyrimo metodai	51
3.2.1.	Uždegimo žymenų tyrimo metodai	52
3.2.2.	Lipidų apykaitos žymenų tyrimo metodai	52
3.2.3.	Lipidų apykaitos žymenų ir C reaktyviojo baltymo apskaičiuoti rodikliai	54
3.2.4.	Ciklofilino A tyrimo metodas	55
3.2.5.	Veninio kraujo tyrimas automatizuotu būdu	56
3.2.6.	Trombocitų agregacija kraujyje su trombino receptorių aktyvinančiu peptidu	57
3.2.7.	Trombocitų funkcijos tyrimai tėkmės citometrijos metodu	58
3.2.8.	Kitų biocheminių tyrimų metodai	59
3.3.	Statistinė duomenų analizė	60
4.	REZULTATAI	61
4.1.	Kontrolinės grupės duomenys	61
4.2.	Rizikos grupės duomenys	64
4.2.1.	Rizikos grupės vertinimas pagal CyPA rezultatus	64
4.2.2.	Rizikos grupės CRB rezultatų skirstymas pagal kategorijas	66

4.2.3.	Koreliacijos rizikos grupėje	70
4.2.4.	Rizikos grupės nukrypusių laboratorinių tyrimų rezultatų vertinimas	76
4.2.5.	Įverčių priklausomybė nuo bendro laboratorinių rizikos veiksnių skaičiaus rizikos grupėje	86
4.2.6.	Įverčių priklausomybė nuo bendro laboratorinių rizikos veiksnių skaičiaus, atsižvelgiant į metabolinio sindromo ir nerimo buvimą, rizikos grupėje	87
4.2.7.	Rizikos grupės rezultatų regresinė analizė	89
4.2.8.	Rizikos grupės kintamųjų, suskirstytų pagal kategorijas, prognozių požymių paieška	94
4.3.	Įvykio grupės duomenys	95
4.3.1.	Įvykio grupės CRB rezultatų skirstymas pagal kategorijas	98
4.3.2.	Koreliacijos įvykio grupėje	98
4.3.3.	Įvykio grupės nukrypusių laboratorinių tyrimų rezultatų vertinimas	99
4.3.4.	Įverčių priklausomybės nuo bendro rizikos veiksnių skaičiaus įvykio grupėje	100
4.3.5.	Įvykio grupės rezultatų regresinė analizė	101
4.4.	Trijų grupių palyginimas	102
5.	REZULTATŲ APTARIMAS	107
5.1.	Uždegimo rodiklių vertinimas	107
5.1.1.	C reaktyvusis baltymas	107
5.1.2.	Fibrinogenas	112
5.1.3.	Vilebrando faktorius	113
5.2.	Lipidų apykaitos žymenys, jų santykiai bei lipidų ir CRB santykiai	115
5.2.1.	Klasikiniai lipidų apykaitos žymenys	115
5.2.2.	Lipidų apykaitos žymenų santykiai	115

5.2.3.	Lipidų apykaitos žymenų ir CRB santykiai	117
5.3.	Trombocitų žymenų vertinimas	119
5.3.1.	Trombocitų skaičius ir indeksai (MPV, Pct, PDW, P-LCR)	119
5.3.2.	Trombocitų funkcijos (TRAP agregacija ir tēkmės citometrija)	122
5.4.	Gliukozė	126
5.5.	Ciklofilinas A	128
6.	IŠVADOS	132
7.	PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	133
8.	LITERATŪROS SĄRAŠAS	134
9.	PUBLIKACIJOS, PRANEŠIMAI IR TEZĖS	157
	PADĖKA	160
	PRIEDAI	161

SANTRUMPOS

β -TG – beta tromboglobulinas

ADF – adenoizino difosfatas

AI – aterogeniškumo indeksas

AU – agregacijos vienetai

AUC – plotas po kreive

cAMF – ciklinis adenoizino monofosfatas

CD40L – CD40 ligandas

CyPA – ciklofilinas A

COX-1, COX-2 – ciklooksigenazė 1 ir 2

CRB – C reaktyvusis baltymas (hs-CRB – didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo tyrimas)

CsA – ciklosporinas A

DTL – didelio tankio lipoproteinai (DTL-ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis)

eNOS – endotelio azoto oksido sintazė

ERK 1/2 – užląstelinė signalo reguliuojama kinazė 1/2

ES – Europos Sąjunga

FITC – fluoresceinizotiocianatas

GBD – Pasaulinės ligų, sužalojimų ir rizikos veiksnių naštos studija (angl. *The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study*)

GP – glikoproteinas

HSP – šiluminio streso baltymas (angl. *heat shock protein*)

ICAM-1, ICAM-2 – tarpląstelinės adhezijos molekulė 1 ir 2

IL – interleukinas (pvz. IL-1 β – interleukinas-1 β)

IP₃ – inozitolio 1,4,5-trifosfatas

LitHir – Lietuvos didelės kardiovaskulinės rizikos pacientų atrankos ir prevencinių priemonių programa

Mac-1 – CD11b/CD18 molekulė

MCP-1 – monocitų chemotaksio baltymas 1

MIP-1 α – makrofagų uždegiminis baltymas 1 alfa
MMP – matrikso metaloproteinazė
MPV – vidutinis trombocitų tūris
MS – metabolinis sindromas
MTL – mažo tankio lipoproteinai (MTL-ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis)
NF- κ B – branduolio faktorius kapa B
NO – azoto oksidas
PAF – trombocitus aktyvinantis faktorius
PAI-1 – plazminogeno aktyviklio inhibitorius-1
Pct – trombokritas
PDGF – trombocitų kilmės augimo faktorius
PDW – automatizuoto kraujo tyrimo trombocitų pasiskirstymo pagal dydį parametras
PE – fikoeritinas
PerCP – peridininchlorofilo baltymas
PF4 – trombocitų ketvirtasis faktorius
PGI₂ – prostaciklinas
PI – pasikliautinis intervalas
PKB – baltymų kinazė B
PKC β – baltymų kinazė C β
P-LCR – didelių trombocitų skaičiaus santykis su bendru trombocitų skaičiumi
PLT – trombocitų skaičius kraujyje
PMPs – trombocitų išskiriamos mikrodalelės
PPAR – peroksisomų proliferatoriaus aktyvintas receptorius
PSGL-1 – P selektino glikoproteino ligandas-1
RANTES – aktyvinant reguliuojamas, normalių T-ląstelių/limfocitų ekspresuojamas ir išskiriamas ligandas
ROC – kreivė, rodanti klasifikatoriaus jautrumo ir specifiškumo (tiksliau, specifiškumo ir vieneto skirtumo) sąryšį (angl. *Receiver Operating Characteristic curve*)

ROS – aktyviosios deguonies formos (angl. *reactive oxygen species*)
s/co – matavimo vienetas (signalo ir ribinės vertės santykis)
SDF-1 – stromos ląstelių faktorius
SR-B1 – B1 tipo receptorių „rijikas“ (angl. *scavenger receptor*)
ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos
TC – bendrasis cholesterolis
TG – triacilgliceroliai
TGF- β – transformuojantis augimo faktorius β
TNF α – navikų nekrozės faktorius α
TnI – troponinas I
TRAP – trombino receptorių aktyvinantis peptidas
TZD – tiazolinedionai
TxA₂ – tromboksanas A₂
UMMI – užląsteliniai matrikso metaloproteinazių induktoriai (angl. *EMMPRIN*)
ŪMI – ūminis miokardo infarktas
VCAM – kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė
VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos (VUL SK LMC
– VUL SK padalinys – Laboratorinės medicinos centras)
vWF – Vilebrando faktorius

1. ĮVADAS

1.1. Įžanga

Širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) Lietuvoje, kaip ir visoje Europoje, buvo ir tebėra pagrindinė mirties priežastis. Mirtingumas nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų užima pirmąją vietą tarp visų mirties atvejų [1, 2]. Nuo šių ligų, GBD studijos (angl. *The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study*) duomenimis, miršta 12,9 milijono žmonių (apie 25 % visų mirčių priežasčių) [3]. Pasaulio sveikatos organizacijos Europos regiono 53 šalyse nuo jų kasmet miršta 4,35 milijono, Europos Sąjungos (ES) šalyse – 1,9 milijono žmonių [2]. Baltijos šalyse mirtingumas dėl šios priežasties yra didžiausias, o blogiausi vyrų ir moterų rodikliai užfiksuoti Lietuvoje [4]. Vyrų standartizuotas mirtingumo nuo ŠKL rodiklis yra vidutiniškai 53 % didesnis nei moterų [2]. LR SAM Higienos instituto sveikatos informacijos centro duomenimis, 2013 m. Lietuvoje kraujotakos sistemos ligos sudarė 47,6 % vyrų ir 65,0 % moterų mirties priežasčių [5].

ŠKL vystymasis yra neatsiejamas nuo esminių aterosklerozės patogenezės mechanizmų. Aterosklerozė – lėtinė arterijų sienelės liga, kuri skatina aterosklerozinių plokštelių (ateromų) susidarymą joje. Ligai progresuojant storėja intima, susidaro lipidiniai ruoželiai, putotosiose ląstelėse kaupiasi riebalai ir neląsteliniai lipidai. Susidariusi ateroma dėl jungiamojo audinio gausėjimo tampa fibroateroma, išopėja, įplyšta ir komplikuojasi aterotromboze [6]. Ją lemia endotelio pažeidimas, nuolatinis uždegimo reiškinys, skatinimas, trombocitų ir leukocitų prikibimas prie arterijų sienelių, monocitų, transformuotų į makrofagus, migracija į poendotelinį sluoksnį, modifikuotų (oksiduotų) lipidų darinių kaupimasis, kraujagyslių lygiųjų raumenų proliferacija [6, 7]. Netiesioginiai savarankiški aterosklerozės komplikavimosi ŠKL rizikos veiksniai yra rūkymas [2, 7], arterinė hipertenzija, hipercholesterolemija, padidėjusi triacilglicerolių koncentracija, sumažėjusi didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio koncentracija, nutukimas, cukrinis diabetas ar metabolinis sindromas [1, 2, 7], netaisyklinga mityba, mažas

fizinis aktyvumas [2, 7], piktnaudžiavimas alkoholiu ir psichinis bei socialinis stresas [2]. Vienas asmuo tuo pačiu metu gali turėti visą grupę rizikos veiksnių. Didėjant šių veiksnių skaičiui, ŠKL rizika didėja [1].

Naujausių tyrimų duomenimis, trombocitų vaidmuo neapsiriboja trombų suformavimu pažeidimo vietoje. Išskirdami aktyvias medžiagas, uždegimo tarpininkus, jie dalyvauja kaip uždegimo ląstelės. Vadinasi, tam tikra prasme yra susiję su aterosklerozės vystymosi uždegimo patogenezės teorija. Tai pasireiškia padidėjusiu trombocitų reaktyvumu, t. y. didesniu agregaciniu aktyvumu, trombocitų tūrio indeksų pakitimais (nepriklausomai nuo pakitusių parametru derinio – padidėjusiu vidutiniu trombocitų tūriu, padidėjusiu trombocitų pasiskirstymo pagal dydį parametru, padidėjusiu didelių trombocitų skaičiaus santykiu su bendru trombocitų skaičiumi) [8–12], intensyvesne P selektino [13] ar kitų molekulių raiška, aktyvesne sąveika su monocitais ar kitomis leukocitų populiacijomis [14, 15].

Aterosklerozės pasekmių ankstyvosios diagnostikos žymenų paieškos lemia, jog į kasdienę klinikinę praktiką įtraukiami nauji biožymenys. Vienas tokių ŠKL žymenų yra ciklofilinas A (CyPA). Tai viduląstelinis baltymas, kurį gali išskirti aktyvių deguonies formų veikiami monocitai/makrofagai, endotelio ląstelės, kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelės ir trombocitai. Keliose studijose aprašytas CyPA ir ŠKL ryšys. Nurodoma, jog padidėjusios šio baltymo koncentracijos yra vertinamos kaip ūminių koronarinių sindromų rizikos veiksnys [16–19].

1.2. Darbo mokslinis naujumas

Šiame moksliniame darbe taikytas kompleksinis požiūris į širdies ir kraujagyslių ligas, jų rizikos vertinimą. Taikytas laboratorinių rizikos veiksnių rinkinys yra unikalus, apimantis ne tik tradicinius lipidų apykaitos žymenų tyrimus, bet ir naujus, iki šiol Lietuvoje širdies ir kraujagyslių ligų, taip pat metabolinio sindromo požiūriu nenagrinėtus žymenis: fibrinogeną, Vilebrando faktorių, trombocitų aktyvumą agregacijos ir tėkmės citometrijos metodais.

Nustatėme, kad trombocitų reaktyvumo ir uždegimo procesų sąsajos yra netiesioginės.

Pirmą kartą Lietuvoje atlikome naujo širdies ir kraujagyslių ligų žymens ciklofilino A tyrimus. Nustatėme, kad, sergant ūminėmis širdies ir kraujagyslių ligomis, ciklofilino A vertės gali reikšmingai padidėti, tačiau asmenų, turinčių dislipidemiją ir (ar) kitus rizikos veiksnius, priešingai, nei nustatyta daugelio užsienio mokslininkų, jos yra mažesnės. Be to, išsiaiškinome, kad širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių kontekste ciklofilinas A yra labiau uždegimo procesus, o ne trombocitų funkcijas atspindintis žymuo.

Iki šiol literatūroje nebuvo aprašyta lipidų apykaitos žymenų ir C reaktyviojo baltymo verčių santykių skaičiavimo metodika, jų taikymas širdies ir kraujagyslių ligų rizikai vertinti. Nustatėme šių santykių pridėtinę vertę prognozuojant ŠKL išsivystymą ir mažiausiai trijų metabolinio sindromo biocheminių žymenų buvimą.

1.3. Praktinė darbo reikšmė

Pasaulio sveikatos organizacijos Europos sveikatos politikos dokumento „Sveikata visiems XXI amžiuje“ 8-asis tikslas skelbia – iki 2020 m. visame regione iki mažiausio įmanomo lygio turi būti sumažintas sergamumas, negalia ir priešlaikinės mirtys nuo pagrindinių lėtinių ligų, o konkrečiai – mažiausiai 40 % turi būti sumažintas jaunesnių negu 65 metų amžiaus žmonių mirtingumas nuo ŠKL [2]. To galima pasiekti keičiant gyvenimo būdą, formuojant visuomenės požiūrį į sveiką gyvenimą: skatinti nerūkymą [20–22], skatinti požiūrį į fizinį aktyvumą [20, 23], suteikti sveikos gyvenimo pamatinių žinių [7].

Vidutinis gulėjimo ligoninėje laikas po ūminio miokardo infarkto (ŪMI) 27 ES šalyse per pastaruosius 10 metų trumpėjo [4, 24], tačiau 2010 m. Lietuvoje šis rodiklis siekė 9 dienas ir daugiau (dvigubai ilgesnis hospitalizavimo laikas nei kai kuriose aukštesnio ekonominio lygio šalyse) [4]. Tai, be abejonės, padidina Lietuvos sveikatos apsaugos išlaidas. Jos didėja gydant ligonius, patyrusius įvairių komplikacijų. Pavyzdžiui, Lietuvos sveikatos

mokslų universiteto mokslininkai apskaičiavo, jog tiesioginės vieno cukriniu diabetu sergančio paciento išlaidos be vaistų hospitalizavimo atveju sudaro apie 3755 Lt per metus (1088 Eur per metus) ir didėja priklausomai nuo komplikacijų skaičiaus [25]. Siekiant sumažinti išlaidas, nebūtinai reikia priverstinai trumpinti hospitalizavimo laiką, kas gali turėti neigiamų padarinių [24]. Sprendimas galėtų būti aktyvi pirminio lygmens sveikatos priežiūros sistema ir prevencijos programos, tokios kaip *LitHir* (Lietuvos didelės kardiovaskulinės rizikos pacientų atrankos ir prevencinių priemonių programa) [26, 27], bendradarbiavimas su laboratorinės medicinos tarnybomis. *LitHir* tyrimo duomenimis, dislipidemija yra labai paplitęs kardiovaskulinės rizikos veiksnys tarp vidutinio amžiaus Lietuvos žmonių, kurie neserga širdies ir kraujagyslių ligomis. Ji nustatyta beveik devyniems iš dešimties darbingo amžiaus žmonių [27]. O nepakankama dislipidemijos diagnostika bei jos korekcija (86,5 % atvejų siektinos MTL cholesterolio vertės nepaisant gydymo nėra patenkinamos [28]) yra viena svarbiausių visuomenės sveikatos problemų, kurios sprendimui turėtų būti skiriama daugiausia dėmesio [27].

Gydytojams, mokslininkams ir klinikiams chemikams sukurti atrankinių tyrimų metodą ar modelį, kuris leistų užtikrintai, tiksliai, tačiau taupiai nustatyti padidėjusios ŠKL rizikos asmenis gerokai anksčiau, nei pasireiškia simptomai, yra didžiulis iššūkis. Prevencinės priemonės, tikėtina, bus efektyviausios šiuo laikotarpiu, nes aterosklerozei pasireikšti gali prireikti dešimtmečių [29]. Visuotinai priimta širdies ir kraujagyslių ligų riziką vertinti tradiciniais laboratoriniais rizikos veiksniais: tai bendrasis cholesterolis, DTL cholesterolis, MTL cholesterolis ir triacilgliceroliai bei sistolinio kraujospūdžio vertės [30]. Naujų biožymenų paieška ir tyrimai – tai galima alternatyva nusistovėjusioms prevencinėms priemonėms [31], pavyzdžiui, didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo (CRB) tyrimas, kurio verčių padidėjimas lemia 60 % didesnę riziką susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis. Nors biožymeniu gali būti bet kuris biologinį procesą atspindintis dalykas (nuo genetinių žymenų iki radiologinių vaizdinių tyrimo metodų), „tirpūs“ žymenys yra patraukliausi, nes tiriamąją medžiagą išgauti yra santykinai nesudėtinga, o rezultatai paprastai

lengvai atkuriami (pakartojami) [29]. Šiame tyrime nagrinėjome galimybes panaudoti naują žymenį (ciklofiliną A) prognozuojant ir (ar) diagnozuojant ŠKL. Rezultatais parodėme, kad, nepaisant daug žadančių literatūroje pateikiamų duomenų, CyPA panaudojimas vis dėlto yra ribotas.

Paskirų tyrimų vertinimo ne visada pakanka. Išėitis tokiais atvejais yra kompleksinis daugelio rizikos veiksnių vertinimo modelis [32], kurį taikėme savo tyrime. Mūsų rezultatai rodo, kad dislipidemijos kontekste naujų ŠKL rizikos veiksnių, tokių kaip padidėjusios fibrinogeno, Vilebrando faktoriaus (vWF) vertės ar didesnis trombocitų reaktyvumas, nauda vertinant juos atskirai ne visada pasiteisina. Be to, taupant lėšas, ŠKL rizikai vertinti galima naudoti apskaičiuojamus indeksus, kurie papildomai nieko nekainuoja. Savo darbe atskleidėme galimybes panaudoti lipidų apykaitos žymenų indeksą [33–36] ir lipidų apykaitos žymenų santykių su CRB rezultatus.

1.4. Darbo tikslas

Tradicinių aterosklerozės biocheminių žymenų kontekste ir pasitelkiant naujus biožymenis įvertinti trombocitų, kaip uždegimo ląstelių, svarbą esant ankstyvoms širdies ir kraujagyslių ligų bei metabolinio sindromo stadijoms.

1.5. Darbo uždaviniai

1. Atsižvelgiant į galimą ciklofilino A ir padidėjusio trombocitų reaktyvumo žymenų ryšį, įvertinti ciklofilino A tinkamumą ankstyvai širdies ir kraujagyslių ligų bei metabolinio sindromo diagnostikai ir prognozei, nustatyti ciklofilino A reikšmę vertinant asmenų, kuriems diagnozuota ūminė širdies ir kraujagyslių liga, būklę.
2. Įvertinti vyrų, kuriems nustatyta dislipidemija bei kiti tradiciniai ŠKL ir MS rizikos veiksniai, trombocitų polinkį į padidėjusį reaktyvumą ir ryšius su uždegimo žymenimis, nustatyti padidėjusio trombocitų reaktyvumo reikšmę vertinant ŠKL ir MS riziką.

3. Nustatyti lipidų apykaitos žymenų santykių, taip pat lipidų apykaitos žymenų ir C reaktyviojo baltymo (CRB) santykių reikšmę vertinant ŠKL ir MS riziką.
4. Nustatyti vyrų, kuriems rasta dislipidemija bei kiti tradiciniai ŠKL ir MS rizikos veiksniai, uždegimą atspindinčių rodiklių (CRB, fibrinogeno ir Vilebrando faktoriaus) vertę nustatant ŠKL ir MS riziką.

1.6. Ginamieji teiginiai

1. Tradicinių širdies ir kraujagyslių ligų bei metabolinio sindromo rizikos veiksnių kontekste trombocitų reaktyvumas yra padidėjęs ir gali būti vertinamas kaip padidėjusios širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnys.
2. Aterosklerozės patogenezėje trombocitų funkcijos neapsiriboja dalyvavimu krešėjimo procesuose – trombocitai yra aktyvūs uždegimo procesų dalyviai.

1.7. Autoriaus indėlis

Tyrimą sudarė trys imtys. Kontrolinės ir rizikos grupių tiriamųjų atranką vykdė dviejų skirtingų biomedicininų tyrimų tyrėjai (žr. 3.1 skyrių), o trečiosios įvykio grupės tiriamųjų atranką vykdė ir tiriamąją medžiagą saugojimui bei tyrimams surinko disertantas. Disertantas įsisavino fibrinogeno, trombocitų agregacijos kraujyje su trombino receptorių aktyvinančiu peptidu, Vilebrando faktoriaus ir ciklofilino A tyrimų metodus ir pats atliko šių analizių tyrimus. Autoriaus mintis ir pasiūlymas buvo naudoti lipidų apykaitos žymenų ir CRB santykius kaip papildomą vertę turinčius širdies ir kraujagyslių ligų žymenis.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

Aterosklerozė žmoniją kamuoja jau tūkstantmečius. To įrodymas yra degeneraciniai aortos, vainikinių arterijų ir periferinių kraujagyslių pakitimai, kuriuos nustatė mokslininkai, tyrinėję Egipto (*M. A. Ruffer* 1911 m., *A. T. Sandison* 1962 m., *M. R. Zimmerman* 1993 m.) [37] ar Lietuvos dominikonų Šv. Dvasios bažnyčios mumijas [38]. Nustatyti pakitimai niekuo nesiskiria nuo dabartiniais laikais stebimų kraujagyslių chirurgų ar patologinės anatomijos specialistų tyrimo medžiagoje. Visgi medikų dėmesys problemai sustiprėjo tik XIX a. pradžioje. Vokiečių kilmės prancūzų patologas Žanas Lobšteinas (*Jean Lobstein*) savo keturių tomų patologinės anatomijos moksliniame veikle *Traité d'Anatomie Pathologique* (1833 m.) pavartojo arteriosklerozės terminą. Kiek vėliau dviejų skirtingų patologijos mokyklų mokslininkai Rudolfas Virchovas (*Rudolf Virchow*, Berlynas, Vokietija) ir Karlas von Rokitanskis (*Carl von Rokitansky*, Viena, Austrija) aprašė aterosklerozės pažeistų arterijų sienelių uždegiminius pakitimus. Von Rokitanskis manė, jog matomi reiškiniai yra iš prigimties antriniai, o Virchovas, priešingai, teigė, kad uždegimo reikšmė aterogenezei visgi yra esminė [37]. Skaitant *Mayerl* ir bendraautorių straipsnį apie šių dviejų mokslininkų idėjų susipriešinimą, mintyse skamba tai apibūdinanti poeto Kazio Binkio eilėraščio eilutė „Galvon suaugę baras profesoriai...“ („Šimtas pavasarių“ 1923 m.).

XX amžius aterosklerozės patogenezinių mechanizmų tyrimams, galima sakyti, buvo aukso amžius. Įrodyta, kad aterosklerozinę plokštelę sudaro kalcinuotas jungiamasis audinys ir cholesterolis (*Windaus*, Vokietija 1910 m.), o cholesterolio gausi dieta skatina aterosklerozės vystymąsi (*Anitschkow* ir *Chaltow*, 1913 m.). Gana greitai nustatyti ir kiti rizikos veiksniai, tokie kaip rūkymas, padidėjęs kraujospūdis, stiprus emocinis stresas, netinkama mityba ar cukrinis diabetas. O esminis patogenezinis ligos pradžios mechanizmas liko neaiškus. Klasikinė aterogenezei koncepcija nederėjo su uždegiminių ir imuninių procesų teorija [37].

Ross 1999 metais pasiūlė aterosklerozę vadinti uždegimine liga [39]. Nuo tada uždegimo procesai laikomi vienais esminių aterosklerozės vystymosi ir tokių jos klinikinių išraiškų kaip miokardo infarktas ar insultas komponentų [40]. Todėl aterosklerozė daugiau nėra vien tik cholesterolio kaupimo arterijų sienelėse liga [41]. Ją lemia įgimti ir įgyti imuninio atsako mechanizmai [42]. Tiesioginiai ligą paveikiantys veiksniai yra lipidų nusėdimas arterijų sienelėse ir jų oksidacija [43–45], ląstelių kilmės mikrodalelių ir įvairių su lipoproteinais susijusių ne lipidų kilmės medžiagų kaupimasis aterosklerozinėje plokštelėje [46]. Netiesioginiais būdais uždegimas už kraujagyslių ribų taip pat prisideda prie aterosklerozės progresavimo, pavyzdžiui, sergant autoimuninėmis ligomis [43, 47, 48], kvėpavimo takų ar kitomis infekcijomis [43, 49, 50], rūkant [22], veikiant aplinkos taršai [45].

Šiuolaikinė aterosklerozės samprata yra gerokai pažengusi. Per pastaruosius kelis dešimtmečius naujos technologijos padėjo nustatyti daug naujų biocheminių žymenų [51], giliau pažvelgti į visą žmogaus genomą, bandant nustatyti genus, lemiančius aterosklerozės vystymąsi [52]. Iškelta klausimų, ar metabolinis sindromas, kurį su ateroskleroze sieja bendri patogenezės mechanizmai, vadinasi, ir aterosklerozė, yra pagydoma liga [53]. Iš daugelio naujų žymenų yra minėtini adipokinai [54], matrikso metaloproteinazės [55–57], širdies tipo riebalų rūgštis surišantis baltymas [58] ir į lektiną panašaus oksiduotų MTL receptoriaus pirmojo (LOX-1) indeksas [59–61]. Skirtingai nei genetinės ligos, kurios paveldimos Mendelio dėsnų principu, nėra vieno geno, atsakingo už ŠKL [62]. Visgi buvo nustatytos chromosomos 9p21.3 varianto sąsajos su padidėjusia miokardo infarkto ir kitų ŠKL rizika (vieno nukleotido polimorfizmai sudaro haplotipą, o heterozigotų rizika padidėja 15–20 %, homozigotų – 30–40 %) bei *LDLR*³, *APOB* ir *PCSK* genų sąsajos su šeimine hipercholesterolemija [63]. Lietuvos mokslininkų grupė nustatė *RNT4* ir *FBXL17* genų sąsajas su širdies ir kraujagyslių ligomis [64]. *GPIa*, *GPIIIa*, *GPVI* ir *GPIb-α* yra genai, kurie mokslininkams šiuo metu įdomiausi vertinant trombocitų biologiją ir funkcijas, susijusias su aterotromboze [65].

Savo tyrime kėlėme užduotį įvertinti kelių aterosklerozę lemiančių komponentų, tokių kaip uždegimo mechanizmai ir trombocitų funkcijos, sąsajas. Todėl literatūros apžvalgoje daugiausia dėmesio skyrėme būtent šiems patogenezės aspektams. Papildomai apžvelgiame naują žymenį – ciklofiliną A, kuris aterosklerozės patogenezėje gali vienyti uždegimą ir trombocitus.

2.1. Trombocitų padidėjusio reaktyvumo teorija

Ilgai manyta, kad trombocitai atlieka svarbų vaidmenį tik kontroliuojant kraujo krešėjimo procesus, o aprašoma patologija apsiribojo tik trombocitų kiekybiniais ar kokybiniais defektais, pasireiškiančiais sutrikusia trombocitų funkcija (hipofunkcija). Dabar yra žinoma, kad trombocitai dalyvauja ir imuninio atsako bei uždegimo procesuose [66, 67]. Krešėjimo ir uždegimo procesus sieja bendri aktyvinimo mechanizmai, kuriuos reguliuoja bendros reguliacinės sistemos [68], t. y. aktyvinami nuo receptorių priklausomi signalo perdavimo mechanizmai, išskiriami krešėjimo faktoriai, citokinai, chemokinai, adhezijos receptoriai, augimo faktoriai, trombocitų mikrodalelės, o trombocitai sąveikauja su kitomis ląstelėmis (leukocitais, monocitais, endotelio ląstelėmis ir jų pirmtakais) [69, 70]. Šių veiksmų visuma prisideda prie aterosklerozės vystymosi [70], o padidėjęs trombocitų reaktyvumas yra vertinamas kaip aterosklerozės, aterotrombozės ir su tuo susijusių komplikacijų rizikos veiksnys [13, 69, 71].

Trombocitų vaidmuo uždegimo procesuose pirmiausia aprašytas stebėjimuose, susijusiuose su ateroskleroze. Dabar jau yra žinoma, kad trombocitai nėra vien pasyvios trombozės sudedamosios dalys ar aterosklerozinėje plokštelėje įkliuvusios ląstelės [72]. Įvairūs tyrimai įrodė, kad trombocitai dalyvauja ne tik vystantis aterosklerozės komplikacijoms, kai plyšus ateromai susidaro krešulys, bet ir ankstyvose ateromos vystymosi stadijose [73]. Aterosklerozė yra lėtinis uždegimas [74, 75]. Šią ligą inicijuoja uždegimo procesai. Aktyvinamas endotelis, vyksta trombocitų adhezija prie kraujagyslių sienelės, jie aktyvinami ir išsiskiria mediatoriai, kurie pritraukia kitas ląsteles (neutrofilus, monocitus, kaulų čiulpų kamienines ląsteles). Monocitai

ekstravazacijos būdu per endotelį patenka į vidinį kraujagyslės dangalą, ten virsta makrofagais, o vėliau – cholesterolio perpildytomis putotosiomis ląstelėmis (kritinis aterosklerozės vystimosi etapas) [76]. Trombocitai reguliuoja kaulų čiulpų kamieninių ląstelių ir makrofagų diferenciaciją į putotąsias ląsteles. Jie pasiima ir tankiosiose granulėse kaupia mažo tankio lipoproteinus (MTL). Tokius trombocitus į ateromos vidų pasiima makrofagai. Vienas aterogeniškiausių trombocitų kilmės mediatorių – trombocitų ketvirtasis faktorius (PF4) – slopina MTL degradavimą ir skatina monocitų diferenciaciją į putotąsias ląsteles. Be to, aktyvinti trombocitai išskiria CD40 ligandą (CD40L) ir interleukiną 1β (IL-1β), kurie dar stipriau aktyvina endotelį. Dėl to gaminami chemoatraktantai ir adhezijos molekulės, kurios pažeidimo vietoje sutelkia dar daugiau neutrofilų ir monocitų. Atsakydami į CD40L signalą, trombocitai, monocitai ir endotelio ląstelės ekspresuoja matrikso metaloproteinazes (MMP), kurios yra svarbios putotosioms ląstelėms augti, taip pat reikalingos sveikai kraujagyslės sienelei persitvarkyti į aterosklerozinę plokštelę. Kraujagyslių lygiųjų raumenų proliferaciją skatina trombocitų išskiriamas transformuojantis augimo faktorius-β (TGF-β), trombocitų augimo faktorius ir serotoninas [73].

Trombocitų aktyvinimas yra dažnas uždegimo sukeltų ligų (artrito, uždegiminės žarnų ligos, net sepsio), širdies ir kraujagyslių ligų (nestabilios krūtinės anginos, ŪMI) požymis. Be to, trombocitai gali aktyviai skatinti sunkių širdies kraujagyslių komplikacijų vystymąsi, o efektyvus trombocitų funkcijų slopinimas sumažina širdies kraujagyslių sindromų vystymosi riziką bei sudėtingų intervencijų poreikį [74].

2.2. Trombocitų, trombozės ir uždegimo patogenezinis ryšys

Trombocitai – branduolio neturinčios ląstelės [73, 74]. Jų sudėtis yra ypatinga. Sudedamąsias dalis paveldi iš megakariocitų, dalį įgyja endocitozės būdu iš kraujo komponentų. Trombocitai turi klasikines ląstelines struktūras, tokias kaip mitochondrijos ir lizosomos, sudėtingą citoskeletą, specifines granules (α granules, lizosomas, tankiąsias granules) ir atvirą kanalėlių sistemą – sudėtingą vidinių membranų darinį, kuris yra trombocitų

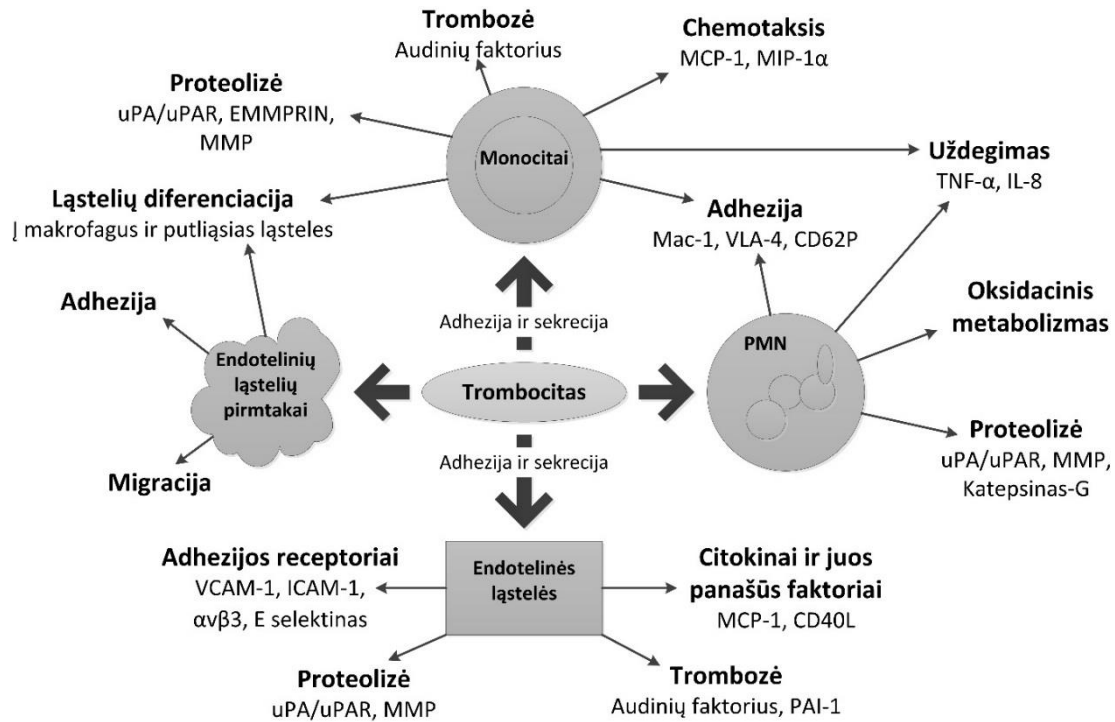
turinio judėjimo ir jo išskyrimo į išorę kanalų sistema. Nors ir neturi branduolio, trombocituose yra informacinė RNR ir jai apdoroti reikalingi splaisosomos komponentai, taip pat veikia baltymų sintezės transliavimo mechanizmas [73, 74, 77, 78]. Yra nustatyti trombocitų mRNR *de novo* sintezės mechanizmai (pvz., IL-1 β , plazminogeno aktyviklio inhibitoriaus 1 (PAI-1) ir audinių faktoriaus). Tai įrodo, kad trombocitų signalo perdavimo mechanizmai yra sudėtingi, o patys trombocitai reikšmingai reguliuoja krešėjimo ir uždegimo procesus [73]. Trombocitai gali greitai pagaminti ir į aplinką išskirti pačius įvairiausius faktorius: adhezijos baltymus (pvz.: fibrinogeną, fibronektiną, Vilebrando faktorių [vWF], trombospondiną, vitronektiną, P selektiną ir α I**Ib** β 3 integriną), augimo faktorius (pvz., trombocitų kilmės augimo faktorių [PDGF], TGF- β , epidermio augimo faktorių [EGF], pagrindinį fibroblastų augimo faktorių [bFGF]), chemokinus (pvz., RANTES, PF4 [CXC chemokino ligandas 4, CXCL4], stromos ląstelių faktorių 1 [SDF-1; CXCL12], epitelio neutrofilus aktyvinantį baltymą 78 [ENA-78; CXCL5], makrofagų uždegiminį baltymą 1 α [MIP-1 α]), į citokinus panašius faktorius ir citokinus (pvz., IL-1 β , CD40L, β -tromboglobuliną [β -TG]) ir krešėjimo faktorius (pvz., V, XI faktorius, PAI-1, plazminogeną, baltymą S) [74, 77, 79–81]. Pirmoje lentelėje išvardyta didžioji dauguma trombocitų α granulių komponentų [72, 82].

Trombocitų išskiriami baltymai veikia harmoningai ir darniai labai skirtingas biologines funkcijas (pvz., adheziją, ląstelių agregaciją, chemotaksį, ląstelių išgyvenamumą ir proliferaciją, krešėjimą, proteolizę), kurios bendrai pagreitina uždegimo vystymąsi ir ląstelių telkimąsi jo vietoje (žr. 1 pav.). Uždegimo sąlygomis trombocitai sąveikauja, koagreguoja, su kitomis cirkuliuojančiomis ląstelėmis (pvz., leukocitais, ląstelių pirmtakais) kraujo tėkmėje ar būdami prisijungę prie kraujagyslių sienelės. Prisijungę prie kraujagyslių sienelės, veikiami mediatorių (pvz., trombocitus aktyvinančio faktoriaus [PAF], MIP-1 α , RANTES ar SDF-1) trombocitai pritraukia cirkuliuojančius leukocitus ar endotelio ląstelių pirmtakus [74, 75]. Trombocitų ir kitų ląstelių sąveikai yra reikalingos įvairios paviršiaus molekulės (2 lentelė) [83].

1 lentelė. Įvairių stimulų veikiamų trombocitų α granulių išskiriami peptidai ir baltymai [72, 82]

Adhezijos baltymai	Chemokina	Kiti
<p>CD9</p> <p>Fibrinogeno α grandinė</p> <p>Fibrinogeno β grandinė</p> <p>Fibrinogeno γ grandinė</p> <p>Fibronektinas</p> <p>GP Ib/IX/V kompleksas</p> <p>Integrinas αIIbβ3</p> <p>Integrinas αVβ3</p> <p>P-selektinas</p> <p>Trombocitų endotelio adhezijos molekulė-1 (PECAM-1)</p> <p>Trombospondinas 1</p> <p>Vitronektinas</p> <p>Vilebrando faktorius (vWF)</p>	<p>Jungiamąjį audinį aktyvinantis peptidas (CTAP III; CXCL7)</p> <p>Epitelio neutrofilus aktyvinantis peptidas (ENA-78; CXCL5)</p> <p>Augimo onkogenas alfa (GRO-α; CXCL1)</p> <p>I-309 (CCL1)</p> <p>Interleukinas-8 (IL-8; CXCL8)</p> <p>Makrofagų uždegiminis baltymas 1α (MIP-1α; CCL3)</p> <p>Monocitų chemotaksio baltymas-1 (MCP-1; CCL2)</p> <p>Monocitų chemotaksio baltymas-3 (MCP-3; CCL7)</p> <p>Neutrofilus aktyvinantis peptidas-2 (NAP-2; CXCL7)</p> <p>Trombocitų ketvirtasis faktorius (PF4; CXCL4)</p> <p>Trombocitų ketvirtąjį faktorius variantas 1 (PF4alt; CXCL4L1)</p> <p>Aktyvinant reguliuojamas, normalių T-ląstelių/limfocitų ekspresuojamas ir išskiriamas ligandas (RANTES; CCL5)</p> <p>Stromos ląstelių faktorius (SDF-1; CXCL12)</p> <p>Užkrūčio liaukos ir aktyvacijos reguliuojamas chemokinas (TARC; CCL17)</p> <p>β-Tromboglobulinas (β-TG; CXCL7)</p>	<p>Albuminas</p> <p>Amiloido baltymas β-A4</p> <p>Angiopoetinas-1</p> <p>Angiostatinas</p> <p>Klasterinas</p> <p>Endostatinas</p> <p>Matrikso metaloproteinazė-2 (MMP-2)</p> <p>Metaloproteinazių inhibitorius-1</p> <p>Multimerinas</p> <p>Osteonektinas</p> <p>Baltymo C inhibitorius</p> <p>Sekrecinių granulių proteoglikano šerdimis baltymas (SGPCP)</p> <p>Trombocidinas-1 (TC-1)</p> <p>Trombocidinas-2 (TC-2)</p> <p>Tymozinas β-4</p> <p>Audinių metaloproteinazių inhibitorius (TIMP-4)</p> <p>Vilebrando antigenas-II</p> <p>α1-antitripsinas</p> <p>α2-antiplazminas</p> <p>α-aktininas 1</p> <p>α-aktininas 2</p> <p>α-aktininas 4</p>
<p>Fibrinolizės baltymai</p> <p>α2 makroglobulinas</p> <p>Plazminogenas</p> <p>Plazminogeno aktyviklio inhibitorius-1 (PAI-1)</p>	<p>Augimo faktoriai</p> <p>Pagrindinis fibroblastų augimo faktorius (bFGF; FGF2; βFGF)</p> <p>Epidermio augimo faktorius (EGF)</p> <p>Hepatocitų augimo faktorius (HGF)</p> <p>Į insulimą panašus augimo faktorius-1 (IGF-1)</p> <p>Į insulimą panašus augimo faktorius-2 (IGF-2)</p> <p>Trombocitų kilmės endotelinių ląstelių augimo faktorius (PD-ECGF)</p> <p>Trombocitų kilmės augimo faktorius (PDGF)</p> <p>Transformuojantis augimo faktorius (TGF-β)</p> <p>Kraujagyslių endotelio augimo faktorius A (VEGF-A)</p> <p>Kraujagyslių endotelio augimo faktorius C (VEGF-C)</p>	
<p>Krešėjimo faktoriai</p> <p>V faktorius</p> <p>XI faktorius</p> <p>XIII faktorius</p> <p>Didelės molekulinės masės kininogenas (angl. HMWK)</p> <p>Baltymas S</p>		
<p>Citokinai</p> <p>Interleukinas-1β (IL-1β)</p> <p>HMG domeno chromatino baltymas-1 (HMGB1)</p>		

1 pav. Trombocitų uždegiminis poveikis epitelinių ląstelių pirmtakams, epitelinėms ląstelėms, polimorfonuklearinėms ląstelėms (PMN) ir monocitams/makrofagams, kurio rezultatas yra uždegimo procesai (adhezija, chemotaksis, migracija, proteolizė, trombozė, ląstelių diferenciacija į makrofagus ar putotąsias ląsteles) [74]. Santrumpas žr. 1 ir 2 lentelėje.



Kraujo tėkmės dinamika lemia cirkuliuojančių trombocitų vietą kraujagyslėse – prie kraujagyslės sienelės, dėl to trombocitai gali reaguoti į endotelio pažeidimą ypač greitai. Trombocitų atsakas į pažeistą kraujagyslės sienelę, kai atidengiamos poendotelinės matricos struktūros (pvz., kolagenas, vWF, lamininas, fibronektinas, trombospondinas [84]), skirstomas į tris fazes: adhezijos (prilipimo), amplifikacijos (gausėjimo) ir stabilizavimo. Atsako vyksmas priklauso nuo ląstelės paviršiaus receptorių įvairovės. Vieni receptoriai yra aktyvios formos, kitų receptorių funkcijoms vykdyti reikalingas struktūrinis persitvarkymas, dar kiti turi būti perkelti į trombocitų paviršių [72].

Trombocitų glikoproteinų kompleksas GPIb/IX/V dalyvauja kaip pradinis adhezijos prie pažeisto endotelio receptorių [82, 83]. Jis prisijungia su kolagenu asocijuotą vWF. Silpnos šlyties sąlygomis ($<1000 \text{ s}^{-1}$ venose ar

didesnėse arterijose) kolagenas prie trombocitų prisijungia per $\alpha 2\beta 1$ integriną (GPIa/IIa). Kolageną taip pat prijungia GPIb/IX/V ir CD36. Kiti trombocitų paviršiaus integrinai, atliekantys adhezijos receptorių funkciją, yra $\alpha \text{IIb}\beta 3$ (skirtas imobilizuotam fibrinogenui), $\alpha 5\beta 1$ (fibronektinui), $\alpha \text{V}\beta 3$ (vitronektinui) ir $\alpha 6\beta 1$ (lamininui). Stiprios šlyties sąlygomis ($>1000 \text{ s}^{-1}$ mažose arterijose, kapiliaruose, taip pat aterosklerozės paveiktose kraujagyslėse), formuojantis trombai, trombocitų paviršiaus receptoriaus GPIb α ir vWF sąveika tampa ypač svarbi greitai cirkuliuojantiems trombocitams sustabdyti [72, 84].

2 lentelė. Ląstelių sąveikai reikalingos trombocitų paviršiaus molekulės [83]

Paviršiaus molekulė	Ligandas
P selektinas	Prijungia neutrofilų, monocitų, mikrodalelių ir T limfocitų PSGL-1
ICAM-2	Prijungia neutrofilų ir monocitų LFA-1
Vilebrando faktorius	Prijungia GPIba
CD16 (pelių)/CD32 (žmogaus)	Būtinasis GP VI koreceptorius
GPIba	Prijungia Vilebrando faktorių (daugiausia stiprios šlyties sąlygomis), P selektiną, Mac-1
GPIIb/IIIa ($\alpha \text{IIb}\beta 3$)	Prijungia fibrinogeną, fibronektiną, vitronektiną, Vilebrando faktorių, trombospondiną
GP VI	Pagrindinis trombocitų kolageno receptorių
CD40L	Prijungia monocitų ir endotelio CD40

Santrumpos: PSGL-1 – P selektino glikoproteino ligandas 1; ICAM-2 – tarpląstelinė adhezijos molekulė 2; LFA-1 – su limfocitų funkcija susijęs antigenas 2; GPIba – glikoproteinas Iba; CD16/CD32 – leukocitų diferenciacijos antigenas CD16/CD32; GP VI – glikoproteinas VI; Mac-1 – CD11b/CD18 molekulė; GPIIb/IIIa – glikoproteinas IIB/IIIa (integrinas $\alpha \text{IIb}\beta 3$); CD40L – CD40 ligandas.

Po adhezijos tirpūs mediatoriai paveikia specifinius trombocitų receptorių. Tokiu būdu aktyvinami trombocitai, stiprinamas pradinis atsakas į pažeidimą, pažeidimo vietoje telkiasi daugiau trombocitų. Krešėjimo kaskadų produktas trombinas yra stiprus trombocitų agonistas, veikia per proteazių

aktyvintus receptorių (PAR-1 ir PAR-4) [83], taip pat per GPIb/IX/V. Aktyvinti trombocitai išskiria adenosino difosfatą (ADF) ir tromboksaną A_2 (TxA_2), kurie teigiamu grįžtamu ryšiu stimuliuoja trombocitų receptorių (atitinkamai ADF – $P2Y_1$ ir $P2Y_{12}$, o TxA_2 – $TP\alpha$ ir $TP\beta$). Be to, trombocitai turi receptorių epinefrinui (adrenalinui), PAF, serotoninui, vazopresinui, kurių kiekvienas prisideda prie trombocitų aktyvinimo ir jį stiprina [72].

Papildomų trombocitų susitelkimas pažeidimo vietoje vyksta dviem specifiniais procesais:

1. Egzocitozės būdu iš tankių granulių išskiriamas serotoninas, taip pat išskiriamas ne metabolizmo būdu sukauptas ADF (antrinis trombocitų aktyvinimo mediatorius);
2. Sintetinamas ir išskiriamas TxA_2 : veikiant fosfolipazei A_2 , iš membranos fosfolipidų išlaisvinama arachidono rūgštis, kuri ciklooksigenazės 1 (COX-1) konvertuojama į prostaglandinų endoperoksidus (PGG_2/PGH_2), o tromboksano sintazė galutinai pagamina TxA_2 [72].

Naujai susitelkę trombocitai agreguoja tarpusavyje. Įvykus integrino $\alpha IIb\beta 3$ struktūriniam persitvarkymui, ekspresuojamas baltymus prijungiantis domenas, kurio pagrindinis ligandas yra fibrinogenas. Fibrinogeno molekulės sujungia po du gretimus trombocitus, sudaromos tvirtos kryžminės jungtys ir trombocitinis kamštis (trombas) tampa tvirtas. Tuo pat metu egzocitozės būdu iš α granulių išsiskiria anksčiau minėti baltymai (žr. 1 lentelę). Iš lizosomų išsiskiria rūgšties proteazės, rūgšties glikozidazės, rūgšties fosfatazės ir arilsulfatazės. Egzocitozės metu granulių membranos susilieja su plazmos membrana, granulių membraniniai baltymai (pvz., $\alpha IIb\beta 3$ integrinas, P selektinas [CD62P], CD63, CD40L [CD154]) yra perkeltami ant trombocitų paviršiaus. Kai trombocitai aktyvinasi, jų plazmos membranos fosfolipidų sudėtis labai pasikeičia, į išorę daugiau ekspresuojama fosfatidilserino, reikalingo krešėjimo faktorių kompleksams susidaryti ir trombinui gaminti [72].

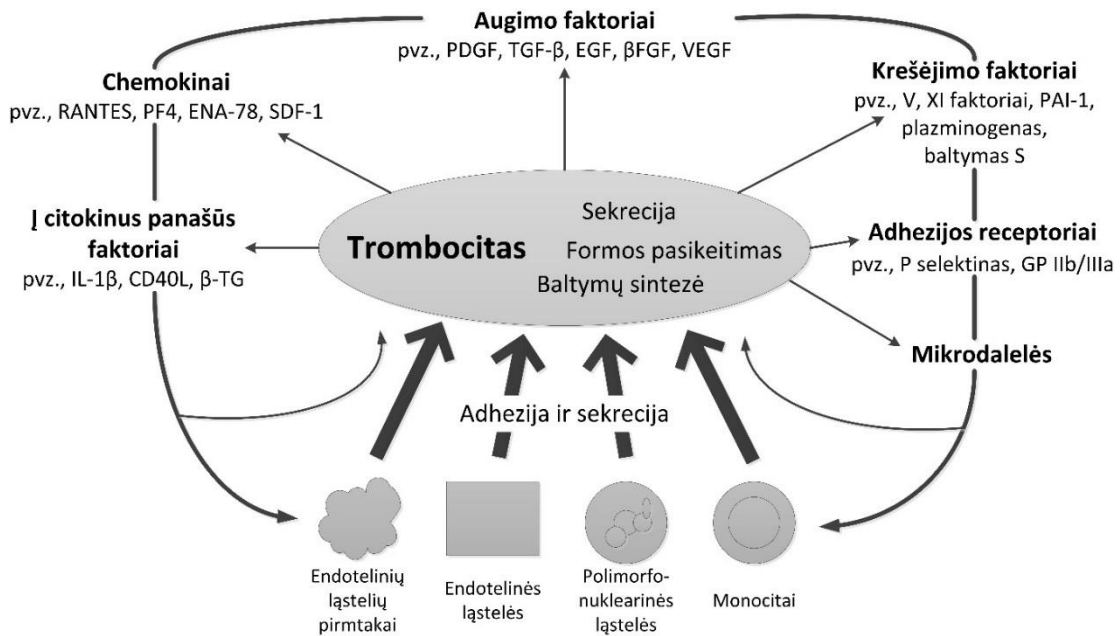
Trombocitai su nepažeistu kraujagyslių endotelium paprastai nesąveikauja, nes endotelis kontroliuoja trombocitų reaktyvumą slopindamas juos per tam tikrus mechanizmus: COX-2, prostaciklino [PGI_2], prostanoidų

sintezės sistemą. Uždegimo pažeistas endotelis įgyja savybių, kurios pritraukia trombocitus. Šie aktyvinami gausiai išskiria uždegimą skatinančių medžiagų, sustiprina endotelio ląstelių adhezinę, chemotaksinę, proteolizinę gebą [74].

Aktyvinti trombocitai padeda leukocitus sulaikyti ant pažeisto kraujagyslių endotelio. Leukocitai pažeidimo vietoje sutelkiami keliais adhezijos ir signalinių mechanizmų etapais: vyksta nuo selektinų priklausomas prisijungimas, leukocitų aktyvinimas, nuo integrinų priklausomas prisitvirtinimas, diapedezė, kraujagyslių sienelės uždegiminė infiltracija. Trombocitai geba fiziškai prisijungti ir prie leukocitų, ir prie kraujagyslių sienelės. Ši sąveika gali vykti keliais būdais. Pavyzdžiui, trombocitai gali sudaryti agregatus su leukocitais [74, 78, 82, 83, 85], aktyvinti leukocitų adhezijos receptorius ir skatinti leukocitų telkimąsi prie endotelio. Leukocitai kontaktuoja su endotelium arba patys trombocitai gali būti leukocitus su endotelium jungiančios ląstelės.

Kitas trombocitų prisijungimo mechanizmas – prie endotelio prikibę trombocitai pritraukia leukocitus ir yra kaip lipnus paviršius jų adhezijai prie kraujagyslių sienelės. Visos ląstelės aktyvinamos kaskadų principu (žr. 1 ir 2 pav.). Pirmame paveiksle pavaizduotas įvairių ląstelių uždegimo atsakas sąveikaujant su trombocitais, o antrame – uždegiminės trombocitų reakcijos veikiant sąveikaujančioms ląstelėms. Aktyvinti trombocitai iš α granulių ant savo paviršiaus pateikia P selektiną. Leukocitai prie trombocitų P selektino prisijungia per P selektinui specifiską glikoproteino ligandą 1 (PSGL-1) [74, 75]. Panašiai monocitai ir polimorfonuklearinės ląstelės prie trombocitų prisijungia nuo Mac-1 priklausomu būdu. Šių ląstelių sąveikavimas lemia sudėtingų aktyvinimo procesų pradžią – uždegiminio transkripcijos faktoriaus (branduolio faktorius kapa B, angl. NF- κ B) aktyvinimą, tolesnę monocitų ir neutrofilų adheziją (Mac-1 ir VLA-4 aktyvinimas), trombozės vystymąsi (slopinamas baltymas C, monocitai išskiria audinių faktorių [86]), chemokinių ir citokinių (IL-1 β , IL-8, monocitų chemotaksio baltymo 1 [MCP-1], navikų nekrozės faktoriaus α [TNF α]) atpalaidavimą iš monocitų ir oksidacinį neutrofilų metabolizmą [74].

2 pav. Uždegimo sukeltas trombocitų atsakas į sąveiką su epitelinių ląstelių pirmtakais, epitelinėmis ląstelėmis, polimorfonuklearinėmis ląstelėmis ir monocitais/makrofagais [74]. Santrumpas žr. 1 ir 2 lentelėje.



2.3. Trombocitų vaidmuo lėtinių neinfekcinių ligų patogenezėje

2.3.1. Aterosklerozė

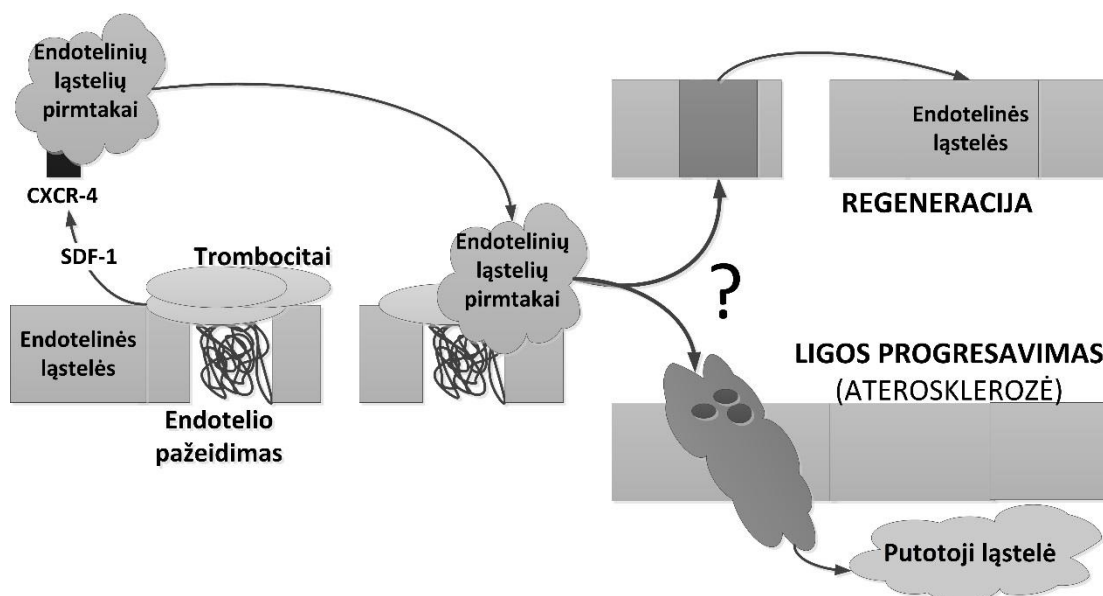
Aterosklerozė – lėtinė arterijų sienelės liga, kuri skatina aterosklerozinių plokštelių (ateromų) susidarymą joje. Pagrindinis aterosklerozinio proceso taikyns yra endotelis, o jo disfunkcijai atsirasti ir vystytis labai svarbūs trombocitai. Normos atveju endotelis atskiria kraują nuo kitų kraujagyslės sienelės struktūrų, gamina aktyvias medžiagas ir sudaro netrombogeninį sienelės paviršių. Priklausomai nuo pažeidimo lokalizacijos, aterosklerozė pasireiškia būdingais sindromais: širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis (koronarine širdies liga), ūminiais išeminiais sindromais (nestabilia krūtinės angina, ŪMI, staigia koronarine mirtimi) ir galvos smegenų insultu [6]. Aterosklerozės raidai svarbūs patologiniai procesai, kurie glaudžiai susiję su trombocitų hiperfunkcija, yra:

- endotelio pažeidimas ir sumažėjusi azoto oksido (NO) gamyba [6, 48, 87, 88];
- trombocitų ir leukocitų prikibimas prie arterijų sienelės, taip pat trombocitų ir leukocitų ar trombocitų ir monocitų agregatų susidarymas dalyvaujant adhezijos molekulėms (pvz., P selektinui) ir trombocitų receptoriams (žr. 1 ir 2 lenteles) [6, 14, 75, 89];
- monocitų, virtusių makrofagais, ir limfocitų migracija į poendotelinį sluoksnį [6, 15];
- uždegimo mediatorių išskyrimas [6]: pro-IL-1 β sužadina E selektino gamybą, dėl to leukocitai sąveikauja su endotelium; TxA₂ skatina trombocitų agregaciją [75, 90]; PF4 stiprina leukocitų chemotaksį; CD40L ir P selektinas sustiprina uždegimo atsaką ir skatina monocitų adheziją prie pažeisto endotelio; superoksido radikalai ir leukotrienai stiprina trombocitų aktyvinimą [90]; NF- κ B skatina uždegimo procesus ir oksidacinio streso vystymąsi [73, 74, 79, 80, 91];
- augimo faktorių (PDGF, TGF- β) išsiskyrimas, lygiųjų raumenų proliferacijos skatinimas [6, 90];
- lipoproteinų (oksiduotų MTL) kaupimasis [6, 92];
- MMP ir kitų fermentinių medžiagų išsiskyrimas iš trombocitų, ateromos fibrozinės kapsulės plonėjimas ir jos plyšimas [75, 80, 90]. Plyšusi ateroma atidengia lipidų pilną šerdį, kurioje gausu tromboplastino. Vyksta dar intensyvesnė trombocitų adhezija, aktyvinimas ir agregacija [90];

Aterosklerozės patogenezėje reikšmingą vaidmenį atlieka endotelio ląstelių pirmtakai. Cirkuliuojantys endotelio ląstelių pirmtakai (ekspresuojantys CD34 ir CD133) geba diferencijuoti į endotelio ląsteles ir atkurti pažeistą kraujagyslę. Endotelio ląstelių pirmtakus iš kaulų čiulpų gali mobilizuoti įvairūs faktoriai, pavyzdžiui, SDF-1, kraujagyslių endotelio augimo faktorius, eritropoetinas, angiopoetinas 1, granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius, estrogenai, taip pat įvairios fizinės ar klinikinės būklės – fizinis krūvis, statinų vartojimas, amžius, rūkymas, cukrinis diabetas, lėtinis širdies nepakankamumas ar ūminiai

koronariniai sindromai. Trombocitai dalyvauja kaip vieni pirmųjų, nukreipiančių endotelio ląstelių pirmtakus į pažeidimo vietą (veikiant SDF-1). Be to, trombocitai daro įtaką endotelio ląstelių pirmtakų diferenciacijos procesui. Taigi gali būti ir aterosklerozės progresavimo priežastis, nes endotelio ląstelių pirmtakai gali diferencijuotis į lygiųjų raumenų ląsteles ar putotąsias ląsteles (žr. 3 pav.) [74].

3 pav. Trombocitų poveikis endotelio ląstelių pirmtakų diferenciacijai. Rezultatas: naujos endotelio ląstelės arba putotosios ląstelės (santrumpas žr. 1 lentelėje)



2.3.2. Metabolinis sindromas

Metabolinis sindromas diagnozuojamas esant tam tikram jį sudarančių komponentų – rizikos veiksnių, didinančių širdies ir kraujagyslių ligų (miokardo infarkto, insulto) ir antro tipo cukrinio diabeto riziką – deriniui. Vyrauja daugiaveiksniė metabolinio sindromo patogenezės teorija [1, 93, 94], kurios kertinis akmuo šiuo metu, manoma, yra nutukimas bei atsparumas insulinui. Kiti pagrindiniai metabolinio sindromo komponentai yra dislipidemija (padidėjusi triacilglicerolių koncentracija, apoB turinčių lipoproteinų kiekis, sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija kraujyje), padidėjęs arterinis kraujospūdis, gliukozės apykaitos homeostazės sutrikimai [94, 95].

2.3.3. Cukrinis diabetas

Cukrinis diabetas yra tik vienas iš medžiagų apykaitos sutrikimų, apibūdinamų ilgalaikė hiperglikemija, angliavandenių, lipidų bei baltymų apykaitos sutrikimu dėl defektyvios insulino sekrecijos, sutrikusio insulino veikimo, atsparumo insulinui ar jų derinio [91], pažeista fibrinolizė, padidėjusiu prokoaguliacinių faktorių aktyvumu. Trombocitopatija (bet kuris kokybinis trombocitų defektas) segant cukriniu diabetu apima: suaktyvėjusią agregaciją ir padidėjusį adhezinį trombocitų pajėgumą, padidėjusį trombocitų skaičių, padidėjusią adhezijos molekulių ekspresiją. Didėjant gliukozės koncentracijai, didėja nuo trombocitų priklausomos trombozės išsivystymo rizika [96]. Yra duomenų, kad, sergant cukriniu diabetu, net hipoglikeminės būklės, priklausomai nuo jų sunkumo, gali lemti sunkaus miokardo infarkto ar insulto išsivystymą [97].

Trombocitų hiperagregaciją ir padidėjusį adhezinį pajėgumą cukrinio diabeto patogenezėje lemia įvairios priežastys:

- sumažėjęs trombocitų membranos tankumas dėl membranos lipidų sudėties pasikeitimo ar membranos baltymų glikozilinimo [91];
- padidėjęs trombocitų jautrumas dėl pagausėjusios TxA_2 gamybos arachidono rūgšties metabolizmo būdu [91, 98–100];
- padidėjusi trombocitų adhezijos molekulių (CD31, CD36, CD49b, CD62P ir CD63) ekspresija [91, 100];
- trombocitų ADF P2Y_{12} receptoriaus signalinio kelio aktyvacija, ciklinio adenosino monofosfato (cAMP) kiekio sumažėjimas, atsako į insuliną silpnėjimas [91, 99];
- padidėjusi trombocitų paviršiaus receptorių (P selektino, GP Ib ir GP IIb/IIIa) ekspresija. GP Ib dalyvauja trombocitus prijungiant prie vWF, o GP IIb/IIIa – fibrinogeno molekulėmis suriša gretimus trombocitus [91, 98];
- padidėjusi nuo trombocitų priklausomo trombino gamyba [91, 100];
- sumažėjęs trombocitų jautrumas PGI_2 ir NO [77, 87, 91, 98, 101, 102];

- sutrikusi kalcio ir magnio homeostazė: padidėjusi trombocitų viduląstelinio kalcio koncentracija ir sumažėjusi viduląstelinio magnio koncentracija. Viduląstelinis kalcis turi įtakos trombocitų formos pokyčiams, sekrecijai, agregacijai ir TxA₂ gamybai [91, 98, 99, 101];
- citokinų ir chemokinų (PF4, IL-1β, CD40L) pagausėjimas [91];
- trombocitų susidėvėjimo ir pašalinimo per blužnį pagreitėjimas ir retikulėtų trombocitų pagausėjimas [91].

Fiziologinėmis sąlygomis sveikas endotelis, išskirdamas PGI₂ ir NO, reguliuoja kraujagyslių tonusą, slopina kraujo krešėjimą ir trombocitų agregaciją, skatina fibrino irimą [87]. Cukriniu diabetu sergančių ligonių trombocitai gamina mažiau PGI₂, mažiau išskiriama NO, trombocitai yra mažiau jautrūs PGI₂ ir NO slopinamajam poveikiui [77, 91, 98, 101]. Normaliai insulinas, tiesiogiai kontaktuodamas su trombocitais per trombocitų insulino receptorių, slopina trombocitų atsaką į agonistus ADF, kolageną, trombiną, arachidono rūgštį ir PAF. Sergant cukriniu diabetu trombocitų paviršiuje yra gerokai mažiau insulino receptorių, o jų giminingumas insulinui yra sumažėjęs. Insulinas tiesiogiai veikia trombocitus ir yra svarbus palaikant jautrumą PGI₂. Dėl insulino gausėja PGI₂ prisijungimo vietų, dėl to sustiprėja cAMF atsakas į PGI₂. [73, 98].

Cukrinis diabetas yra siejamas su gausesne laisvųjų radikalų gamyba, sutrikusiais antioksidacinio streso valdymo mechanizmais: baltymų glikoziliniu ir (arba) autooksidacija padidėjusios gliukozės koncentracijos sąlygomis, ląstelių struktūrų lipidų peroksidacija [50, 103]. Apsaugą nuo oksidacinio streso užtikrina kai kurie vitaminai (pvz., vitaminas E), daugybė fermentų (pvz., glutatono peroksidazė). Trombocituose yra dvi glutatono peroksidazės: citozolio glutatono peroksidazė (cGPx) ir fosfolipidų hidroperoksido glutatono peroksidazė (PHGPx). cGPx apsaugo nuo oksidacinio streso ir dalyvauja eikozanoidų gamyboje. Cukriniu diabetu (I tipo ir II tipo) sergančių ligonių lyginant su sveikais asmenimis vitamino E išteklių yra gerokai mažesni. Trombocitų cGPx aktyvumas yra mažesnis, dėl to kaupiasi 12-hidroperoksieikozatetraenoinė rūgštis (12-HpETE) – pagrindinis iš arachidono rūgšties susidarantis hidroperoksidas. Padidėjęs 12-HpETE kiekis sužadina

aktyvų signalų perdavimo mechanizmą, išskiriama daugiau arachidono rūgšties, sustiprėja trombocitų aktyvavimasis. PHGPx aktyvumas sergant cukriniu diabetu taip pat yra sumažėjęs [73, 77].

I ir II tipo cukrinio diabeto ligonių aktyvuojamų adhezijos molekulių (pvz., aktyvinto α Ib β 3, lizosomų Gp53, trombospondino ir P selektino) raiška yra padidėjusi. Dėl gausesnės α Ib β 3 ekspresijos padidėja fibrinogeno rišamoji geba, trombocitai yra labiau linkę agreguoti. Cukriniu diabetu sergančių žmonių arachidono rūgšties metabolizmas (TxA₂ gamyba) yra aktyvesnis ir gali lemti padidėjusį trombocitų jautrumą. Be to, šių ligonių kraujyje randamas kur kas didesnis CD40L kiekis [73].

Uždegimo, endotelio disfunkcijos, cukrinio diabeto ir atsparumo insulinui ryšį paaiškina ir baltymų kinazės C beta (angl. PKC β) aktyvacija. PKC yra serino/treonino kinazių tipas, kuris įvairių ląstelių membranose dalyvauja reguliuojant signalo perdavimą. PKC β izoformą endotelyje padidėjusios gliukozės ir riebalų rūgščių koncentracijos sąlygomis aktyvina diacilglicerolis. PKC β , inhibuodama fosfoinozido-3 (PI3) kinazę, slopina endotelio azoto oksido sintazės (eNOS) fosforilinimą/aktyvavimą, taip pat aktyvina NF- κ B. Cukrinis diabetas ir atsparumas insulinui sutrikdo mitochondrijų biologinę veiklą. Sumažėja mitochondrijų masė, vyrauja fragmentuotos ir nefunkcionuojančios mitochondrijos. Pagausėja aktyviųjų deguonies formų, sumažėja adenosino trifosfato (ATF) atsargos. Sutrikusi mitochondrijų energetika lemia diacilglicerolio koncentracijos didėjimą, o pastarasis aktyvina PKC β , dėl to sutrikdoma NO gamyba [91].

2.3.4. Nutukimas

Nutukusių asmenų trombocitai yra nuolat aktyvinami, o uždegiminių citokinų ir kitų baltymų koncentracijos plazmoje yra padidėjusios:

- MCP-1, makrofagų migracijos inhibicijos faktoriaus (MIF), TNF α , interleukinų (tarp jų IL-1 β ir IL-6): pavyzdžiui, IL-6 kartu su kitais interleukiniais ir trombopoetinu skatina megakariocitų pirmtakų diferenciaciją, be to, yra atsakingas už hiperkoaguliacinių būklių

vystymąsi, nes didina audinių faktoriaus, VIII ir vWF faktorių aktyvumą, aktyvina endotelio ląsteles, mažina antitrombino ir baltymo S aktyvumą, skatina nuo trombino priklausomą trombocitų aktyvaciją [77];

- audinių faktoriaus ir PAI-1 [77];
- angiotenzinogeno ir endotelino 1 (ET-1) [77];
- leptino [73], rezistino ir kitų: pavyzdžiui, trombozei palankus leptino veikimas pasireiškia trombocitų hiperaktyvacija (trombocitai savo paviršiuje turi leptino receptorių *Ob-Rb*, kuriuos veikiant skatinama TxA_2 sintezė), krešėjimo ir fibrinolizės pusiausvyros sutrikimu [77].

Adipocitų kilmės citokinai skatina oksidacinio streso vystymąsi, slopina NO gamybą, turi įtakos ląstelių proliferacijai ir apoptozei [77]. Su nutukimu yra glaudžiai susiję peroksisomų proliferatoriaus aktyvinti receptoriai (PPAR β/δ) (žr. PPAR toliau). Šių receptorių aktyvinimas mažina riebalinio audinio masę, skatina riebalų rūgščių oksidaciją širdies audinyje, gerina raumenų susitraukimą [73]. Adiponektinas yra gerai žinomas kaip antitrombozinis veiksnys, nes mažina TNF α ir IL-6 koncentracijas [77, 104].

2.4. Padidėjusio trombocitų reaktyvumo žymenys

Rutininiai trombocitų funkcijų tyrimai (pvz., PFA-100[®], agregometrija) paprastai naudojami trombocitų defektams nustatyti, polinkio kraujuoti priežasčiai vertinti, todėl dažniausiai atspindi trombocitų funkcijų sutrikimus (hipofunkciją) [105–107]. Tam tikrais atvejais, pavyzdžiui, esant metaboliniam sindromui, suaktyvėjusi trombocitų agregacija (savaiminė ar adrenalino [epinefrino] inicijuota) atskleidžia padidėjusį trombocitų reaktyvumą [108]. Sudėtingesni tyrimai, pavyzdžiui, klasikinė tromboelastografija (TEG[®]) arba tromboelastometrija (ROTEM[®]), kai kada gali suteikti informacijos apie galimą trombocitų hiperfunkciją, tačiau šių metodų taikymas ribotas dėl jų brangumo. Kitais prieinamais laboratoriniais tyrimais galima įtarti padidėjusį trombocitų reaktyvumą, tačiau jų rezultatai nėra tiesioginis to įrodymas. Pavyzdžiui, padidėjusi fibrinogeno koncentracija – fibrinogenas yra ir ūminio uždegimo fazės baltymas [98, 108, 109]. Esant metaboliniam sindromui

padidėja vWF aktyvumas, trombomodulino, audinių plazminogeno aktyviklio (angl. t-PA), PAI-1 koncentracija [98, 108], sergantiems cukriniu diabetu, ypač turintiems ryškią mikroalbuminuriją, asmenims padidėja audinių faktoriaus aktyvavimo kelio inhibitoriaus (angl. TFPI) aktyvumas [108]. Todėl kliniciams reikalingi tyrimai, kurie padėtų įvertinti padidėjusį trombocitų reaktyvumą. Potencialūs trombocitų hiperfunkcijos *in vivo* žymenys yra 11-dehidrotromboksanas B₂ šlapime [77, 110], β-TG ir PF4 kraujyje [75, 108], tačiau pastarųjų pusėjimo laikas yra labai trumpas, o rezultatai kintantys [75]. Prieinamiausias ir plačiausiai taikomas trombocitų hiperfunkcijos ištyrimo metodas yra tėkmės citometrija (tiriami įvairūs leukocitų diferenciacijos antigenai ar jų deriniai) [111–113]. Proteomika trombocitų funkcijoms vertinti kol kas taikoma tik moksliniais tikslais, nors šioje srityje pasiekta didelių laimėjimų: nustatyta daugiau nei 300 trombocitų išskiriamų baltymų, tarp kurių keli gali skatinti aterogenezę (pvz., sekretograninas III, kalumeninas, ciklofilinas A) [51, 114, 115]. Kai kurie šiuo metu naudojami (CRB, fibrinogenas, Vilebrando faktorius, vidutinis trombocitų tūris ir DTL cholesterolis) ir potencialūs žymenys toliau aptariami atskirai.

2.4.1. C reaktyvusis baltymas

C reaktyvusis baltymas (CRB) yra pentraksinų šeimos baltymas. Jis sudarytas iš penkių identiškų nekovalentinėmis jungtimis sujungtų subvienetų. Tokie pentametrai (pCRB) laisvai cirkuliuoja kraujyje. Šio baltymo plačiausiai išnagrinėta reikšmė yra dalyvavimas ūminio uždegimo fazėse (pvz., bakterijų opsonizacija). Taip pat CRB žinomas kaip nepriklausomas širdies ir kraujagyslių ligų prognozės žymuo, kaip vienas iš svarbių aterosklerozės patogenezės dalyvių [104]. Dabar yra žinoma ir kita CRB forma – tai CRB monomerai (mCRB). pCRB disociacija į mCRB vyksta dalyvaujant aktyvintiems trombocitams. Susidarę mCRB nusėda aterosklerozinėse plokštelėse, kur reikšmingai sustiprina uždegimo atsaką. mCRB kraujyje neaptinkami, jie susidaro ant trombocitų paviršiaus aterosklerozės pažeidimo vietose. mCRB susidarymo

žymenys kraujyje galėtų būti monocitų ir neutrofilų paviršiuje esantys receptoriai (pvz., CD16) [116].

CRB – ūminės uždegimo fazės baltymas, sintetinas kepenyse. Jo koncentracija audinių pažeidimo atveju arba kaip atsakas į uždegimo reiškinius padidėja per 4–6 valandas [117]. Klinikinėje praktikoje CRB taikomas bakterinei infekcijai, audinių pažeidimui ir įvairioms uždegiminėms ligoms stebėti. Kadangi dabartiniai CRB tyrimų metodai yra labai jautrūs, o rezultatai glaudūs net esant <1 mg/l koncentracijoms, šį parametą galima naudoti vertinant širdies ir kraujagyslių ligų prognozę [16, 56, 70, 117–125]. Pavyzdžiui, Reynoldso rizikos vertinimo sistema, be gerai žinomos Framinghamo rizikos vertinimo skalės, atsižvelgia ir į CRB rezultatus, dėl to kardiovaskulinių ligų prognozinis pajėgumas klasifikuojant vidutinio lygmens rizikos asmenis pagerėjo 50 % [104]. Be to, yra duomenų, kad CRB vertės koreliuoja su padidėjusiu trombocitų reaktyvumu [126].

2.4.2. Fibrinogenas

Fibrinogenas yra pagrindinis krešėjimo baltymas, fibrino pirmtakas, lemiamas kraujo klampumo ir trombocitų agregacijos veiksnys. Kadangi fibrinogeno koncentraciją reikšmingai galima sumažinti keičiant gyvenimo būdo įpročius (reguliariai sportuojant, metus rūkyti, apribojus alkoholio vartojimą), didėja susidomėjimas galimybe pagal fibrinogeno koncentraciją įvertinti ir numatyti širdies ir kraujagyslių ligų eigą, riziką [104, 118, 119, 127]. Trisdešimt vienos studijos metaanalizės duomenimis, 1 g/l fibrinogeno koncentracijos padidėjimas padidina širdies ir kraujagyslių ligų riziką 2,42 karto (95 % pasikliautinis intervalas 2,24–2,60, n~150 000) [127].

2.4.3. Vilebrando faktorius

Glikoproteinas vWF beveik išskirtinai yra gaminamas kraujagyslių endotelio ląstelių ir atsako už trombocitų adheziją, agregaciją, kurių pasekmė yra trombų formavimasis [128, 129]. Dėl to šis baltymas yra endotelio pažeidimo žymuo [128]. Didžioji dalis ūminių koronarinių komplikacijų įvyksta

dėl aterosklerozės paveiktų kraujagyslių trombozės, todėl Vilebrando faktoriaus kiekio ar aktyvumo padidėjimas [130] ypač hipercholesterolemijos fone, yra taip pat vertinamas kaip ŠKL prognoziniis žymuo [131–134]. Aterosklerozės atveju vWF aktyvinasi veikiamas šlyties jėgos arba prisijungdamas prie apnuoginto poendotelinio kolageno plyšus aterosklerozinei plokštei. Aktyvintas vWF pateikia aktyvų domeną A1, kuriuo per sąveiką su glikoproteinu Ib prisijungia trombocitai. Šie aktyvinami ir, įvykus jų glikoproteino IIb/IIIa konformaciniams pokyčiams, atsidengia fibrinogenui prisijungti skirtos vietos. Fibrinogenas čia atlieka trombocitus tarpusavyje sujungiančio baltymo vaidmenį ir lemia trombo susidarymą [131, 133]. Bet kokios kilmės endotelio pažeidimas, pavyzdžiui, sukeltas aktyviųjų deguonies formų (angl. ROS), gali paskatinti šiuos procesus vykti sparčiau [128].

2.4.4. Vidutinis trombocitų tūris

Hiperkoaguliacines būkles, trombocitų aktyvavimąsi ir vykstančius uždegimo procesus atspindi bendrojo kraujo tyrimo rodikliai – trombocitų skaičius (PLT), trombokritas (angl. *plateletcrit*, Pct), vidutinis trombocitų tūris (angl. *mean platelet volume*, MPV), trombocitų pasiskirstymo pagal dydį parametras (angl. *platelet distribution width*, PDW) ir didelių trombocitų skaičiaus santykis su bendru trombocitų skaičiumi (angl. *platelet large cell ratio*, P-LCR). Dideli trombocitų skaičiai, pasitaikantys hematologinės neoplazijos atvejais, yra aiškiai susiję su padidėjusia trombozių rizika. Didesni, tačiau vis dar normos ribose esantys PLT skaičiai lemia greitesnę trombocitų agregacinę atsaką ir yra siejami su padidėjusia ŪMI rizika ir mirtingumo dėl ŠKL rizika [90, 135]. Didelės P-LCR vertės būdingos dislipidemiją turintiems asmenims [136], o kartu su MPV yra širdies ir kraujagyslių ligų prognoziniis žymenys [8–10].

Tarp visų išvardytų trombocitų indeksų MPV, kaip tikslus trombocitų dydžio matas, yra dažniausiai nagrinėjamas ŠKL požiūriu [11]. Įrodyta, kad MPV, nepriklausomai nuo naudotų tyrimo metodų (agregometrijos, tromboksano sintezės, β-TG išskyrimo, prokoaguliacinių funkcijų ar adhezijos

molekulių ekspresijos tyrimų), puikiai koreliuoja su trombocitų funkcijomis ir jų aktyvavimusi. MPV padidėjimas yra vienas pirmųjų trombocitų aktyvavimosi požymių. IL-3 ir IL-6 veikia megakariocitus, gaminami reaktyvesni ir didesni trombocitai. Šie tampa jautrūs įvairiems mediatoriams (PAF, oksiduotų MTL cholesterolis, triacilgliceroliai, superoksido radikalai ar neurohormonai), galintiems paskatinti trombocitus aktyvintis. Didesni trombocitai gamina daugiau TxA₂, yra linkę greičiau agreguoti, turi daugiau tankių granulių, gausiau ekspresuoja membranos receptorių (P selektiną, GP IIIa).

MPV žymuo gali būti naudingas vertinant kliniškes būkles, tokias kaip uždegiminės, širdies ir kraujagyslių ligos, cukrinis diabetas [77, 137], trombozės [137], nėštumo komplikacijos [138]. Tačiau pavienis MPV rezultatas, neįvertinus kitų veiksnių, pavyzdžiui, gyvensenos rizikos veiksnių, negali būti laikomas padidėjusios širdies ir kraujagyslių ligų, aterotrombozės rizikos veiksniu [139]. O asmenys, kuriems įtariamas padidėjęs trombocitų reaktyvumas, turėtų atitikti bent kelis kriterijus, tokius kaip moteriškoji lytis ($p=0,016$), padidėjusi fibrinogeno koncentracija ($p=0,009$), padidėjęs MPV ($p<0,001$), padidėjęs jautrumas agonistams, padidėjusi trombocitų sekrecija, padidėjęs jautrumas šlyties jėgai, padidėjęs integrino $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ kiekis, *C825T* polimorfizmas [140].

MPV padidėja rūkaliams, asmenims, sergantiems hipertenzija, dislipidemijomis, cukriniu diabetu (ypač kai kartu yra mikrovaskulinės komplikacijos) [11, 141], įvairiomis uždegiminėmis ligomis [11]. Be to, MPV yra siejamas su metabolinio sindromo komponentais (pvz., nutukimu). Moksliniais tyrimais pagrįsta, kad padidėjęs MPV yra širdies ir kraujagyslių ligų, aterotrombozės rizikos veiksnys, nepriklausomas šiomis ligomis sergančių asmenų miokardo infarkto rizikos veiksnys [11, 66, 142], didesnio mirtingumo įvykus miokardo infarktui rizikos veiksnys [66, 141, 143] bei blogesnės išeminio insulto prognozės požymis [144]. MPV tyrinėjimų metaanalizės duomenimis, MPV ryšys su širdies ir kraujagyslių ligomis yra pakankamai tvirtas – suminis MPV skirtumo vidurkis siekia 0,84 fl, o suminis šansų santykis – 3,78 [11].

2.4.5. Didelio tankio lipoproteinai

DTL yra mažiausios ir tankiausios lipidų dalelės, kurių skersmuo tesiekia 8–10 nm. Savo sudėtyje jie turi daug potencialių antioksidacinių savybių turinčių baltymų, pavyzdžiui, paraoksonazės ir apolipoproteino A-I [145–147]. Gerai žinoma atvirkštinė koronarinių širdies ligų rizikos ir DTL cholesterolio koncentracijos serume (plazmoje) priklausomybė [145, 146, 148]. Kita vertus, įvykus ŪMI, sutrinka pačių lipoproteinų funkcijos nepriklausomai nuo koncentracijos [149]. DTL cholesterolio koncentracijos sumažėjimas yra dažniausiai nustatoma ŠKL sergančių žmonių dislipoproteinemija. DTL turi antiaterogeninių savybių, visų pirma dėl atvirkštinio cholesterolio transportavimo. DTL cholesterolį perneša iš periferinių audinių į kepenis, kur šis išskiriamas su tulžimi [148, 150]. Be šios funkcijos, DTL pasižymi slopinamuoju kai kurių agonistų (trombino, kolageno, ADF ir epinefrino) moduluojamos trombocitų agregacijos poveikiu. Fibrinogeno ir trombocitų sąveika yra būtina agregacijos sąlyga, o DTL slopina šią nuo trombino priklausomą reakciją. Be to, DTL slopina trombino ir ADF stimuliuojamą sekreciją iš α granulių, tankiųjų granulių, todėl sumažėja TxA_2 ir 12-HpETE išskyrimas. Trombocitų aktyvinimo slopinimas vyksta DTL prisijungiant prie specifinių trombocitų receptorių. $\alpha\text{IIb}\beta_3$ integrinas dalyvauja kaip pagalbinis DTL prijungimo baltymas. DTL gali prisijungti per MTL receptorių šeimos atstovą apoER2/LRP8. Tačiau tikroju funkcinio DTL receptoriumi laikomas B1 tipo receptorių „rijikas“ (SR-B1), kurio yra beveik visose ląstelėse. Fiziologinė šio receptoriaus funkcija yra atranki cholesterolio esterių pernaša iš steroidogeninių audinių [76, 146, 150]. SR-B1 prisideda prie dvikryptės laisvojo cholesterolio pernašos tarp ląstelių ir lipoproteinų. DTL, prisijungdami prie vieno ar kelių receptorių ant trombocitų paviršiaus, sužadina viduląstelių signalų seką, dėl to aktyvinama PKC, šarmėja citoplazma, sulaikomi kalcio jonai, slopinama fosfatidilinozitolui specifiška fosfolipazė C (angl. PI-PLC), kuri yra vienas svarbiausių agonistų (tokių kaip trombinas ir kolagenas) signalo perdavimo mediatorių [150, 151].

Kitas aprašytas trombocitų slopinimo mechanizmas yra apoE turinčių liposomų slopinamasis efektas. Šios dalelės skatina NO sintezę. NO prisijungia prie guanilato ciklazės ir ją stimuliuoja, padidėja viduląstelinio ciklinio guanozino monofosfato koncentracija, nevyksta erdvinis α Ib β 3 persitvarkymas, o fibrinogenas negali prisijungti prie trombocitų [151].

Oksidacinio streso sąlygomis DTL dažniausia dalyvauja kaip antioksidatorius [150], t. y. 12-lipoksigenazės poveikio mažo tankio lipoproteinams produktų (HPETE – hidroperoksieikozatetraenoinės rūgšties, HPODE – hidroperoksidekadienoinės rūgšties) akceptorius. HPETE ir HPODE yra būtini MTL fosfolipidų oksidacijos komponentai. DTL yra gerokai atsparesni lipidų oksidacijos procesams, tačiau tam tikromis sąlygomis oksiduoti DTL gali veikti kaip trombocitų agregacijos aktyviekliai. Pavyzdžiui, Cu^{2+} ar hipochlorito oksiduoti DTL sukelia ar bent skatina agonistų sukeltą agregaciją. Veikiant oksiduotiems DTL aktyvėja trombocitų granulių sekrecija, didėja viduląstelinė kalcio jonų koncentracija [151].

DTL trombocitų funkcijas taip pat veikia keliais kitais netiesioginiais būdais:

- DTL palaiko lipidų mikroaplinką ląstelių viduje, apsaugo eNOS nuo oksiduotų MTL poveikio. Patys DTL endotelio ląstelėse sužadina kelis viduląstelinius signalinius kelius (baltymų kinazės B (PKB, Akt), mitogenų aktyvintos proteinkinazės ($\text{p}42/44_{\text{MAPK}}$), nuo Ca^{2+} -kalmodulino priklausomos proteinkinazės ir AMF aktyvintos proteinkinazės (AMPK) kelius), kurie baigiasi eNOS fosforilinimu ir aktyvinimu, NO išskyrimu ir kraujagyslių atsipalaidavimu [151, 152];
- DTL skatina PGI_2 sintezę: PGI_2 kartu su NO slopina trombocitų aktyvaciją [87, 151];
- slopindami G baltymą RhoA, DTL trikdo audinių faktoriaus ekspresiją endotelio ląstelėse [151];
- DTL apsaugo endotelio ląsteles nuo augimo faktorių netekimo ar TNF α sukeltos apoptozės [151].

2.4.6. CD40L

Aktyvindamiesi trombocitai išskiria didelius kiekius uždegimą skatinančių mediatorių, tokių kaip CD40L, tarpląstelinų adhezijos molekulių 1 (angl. ICAM-1) [73, 77], audinių faktoriaus ir CRB. Šie sustiprina uždegimo atsaką uždegimo vietoje sutelkdami imunines ląsteles. Tirpių CD40L (angl. sCD40L) kiekis kraujyje yra didelis gimus ir toks išlieka vaikystėje, tačiau dideli sCD40L kiekiai suaugusiųjų kraujyje yra siejami su padidėjusia išemijos, insulto ir miokardo infarkto dėl trombozės rizika. Todėl manoma, kad CD40L gali būti svarbus širdies ir kraujagyslių ligų progresavimo veiksnys ir diagnostinis žymuo [73, 104].

CD40L (kitais CD154) yra navikų nekrozės faktoriaus (angl. TNF) receptorių šeimos atstovas [77, 79, 86], pagrindinis įgimto ir įgyto imuniteto mediatorius. Jo randama aktyviuose T limfocituose, monocituose, endotelio ląstelėse, kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse [72]. CD40L išskiria ir trombocitai [73]. CD40L receptorių yra CD40, membranos integruotas baltymas, kurį ekspresuoja tokios ląstelės kaip B limfocitai, monocitai, endotelio ląstelės, fibroblastai, kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelės, dendritinės ląstelės bei trombocitai. Dalis CD40L, kurie yra tirpūs (sCD40L), laisvai cirkuliuoja kraujotakoje ir yra apsaugoti nuo aktyvių trombocitų. Trombocitų kilmės yra 95 % sCD40L, todėl pastarieji yra kritiškai svarbūs reguliuojant CD40/CD40L procesus [72, 73, 153]. Vystantis aterosklerozei, su membrana surištas CD40L, bet ne tirpus sCD40L, sąveikauja su endotelio ląstelėmis, skatina leukocitų adhezijos molekulių (VCAM, ICAM, E selektino) ekspresiją, uždegimo citokinų (IL-6, IL-8, MCP-1) ir MMP sekreciją [56, 72]. Monocitai ir makrofagai išskiria savo uždegimo mediatorius ir prisideda prie uždegimo procesų vystymosi [72]. CD40L dar yra labai svarbūs trombozės stabilizavimo procesams, normaliam trombocitų atsakui į šlyties jėgą, trombocitų aktyvavimuisi sCD40L prisijungiant prie trombocitų α IIb β 3 receptorių [73].

2.4.7. CD36

CD36 (GP IV) pirmiausia buvo nustatyti trombocituose. Tačiau šių molekulių gausu įvairiose ląstelėse (eritrocitų pirmtakuose, smulkių kraujagyslių endotelyje, fagocitinėse ląstelėse). CD36 yra daugiafunkcis baltymas ir atpažįsta mažiausiai tris ligandų klases: fosfolipidus, baltymus su trombospondino tipo domenu ir laisvasias riebalų rūgštis. CD36 funkcijos apima angiogenezės reguliavimą, dalyvavimą lipidų metabolizme (palengvina ilgų grandinių riebalų rūgščių pernašą, riebalų pasisavinimą žarnyne, dalyvauja riebalų kaupimo procesuose riebaliniame audinyje, lipidų oksidacijos mechanizme raumenyse). Fagocitų CD36 funkcionuoja kaip struktūras atpažįstantis receptorių, vadinamasis receptorių „rijikas“ (angl. *scavenger receptor*) dalyvauja gynybinėse imuniteto reakcijose šalinant sukėlėjus. Trombocitams CD36 svarbus kaip oksiduotų MTL receptorių, dėl to ir trombocitų padidėjusio reaktyvumo iniciatorių. Oksiduotų MTL ir CD36 sąveikos sąlyga yra hiperlipidemija ir oksidacinis stresas [76, 154].

2.4.8. Chemokinai/citokinai

Biocheminiu trombocitų reaktyvumo žymeniu gali būti bet kuris trombocitų išskiriamas citokinas/chemokinas ar jo receptorių. Trombocitai savo membranose ekspresuoja begalę receptorių įvairiems chemokiniams, pavyzdžiui, monocitų chemotaksio baltymui 1 ekspresuoja CCR2, IL-8 – CXCR2, fraktalkinui – CX3CR1, RANTES – CCR1/CCR5, SDF-1 – CXCR4 [72]. Daugiau pavyzdžių pateikiama 3 lentelėje [83]. Veikiant SDF-1 ir (ar) fraktalkinui yra aktyvinami trombocitai, reikšmingai sustiprinamas trombocitų atsakas į tokius agonistus kaip ADF, trombinas. Receptoriai svarbūs telkiant chemokinus pažeidimo vietoje. Pavyzdžiui, MCP-1 reaguodamas su atitinkamu CCR2 receptorių trombocitų funkcijoms poveikio neturi, tačiau trombocitai prijungtą MCP-1 perneša į pažeidimo vietą, kur ligandas atsiskiria nuo receptoriaus ir yra kaupiamas [72]. Trombocitų α granulėse saugomi chemokinai/citokinai išvardyti 1 lentelėje.

3 lentelė. Chemokinai ir atitinkami trombocitų chemokinių receptoriai [83]

Ligandas	Receptorius
CXCL1 (GRO- α)	CXCR2 (polimorfonuklearinės ląstelės)
CXCL5 (ENA-78)	CXCR2 (polimorfonuklearinės ląstelės)
CXCL7 (NAP-2)	CXCR2 (polimorfonuklearinės ląstelės)
CXCL8 (IL-8)	CXCR1 (trombocitai ir polimorfonuklearinės ląstelės) CXCR2 (polimorfonuklearinės ląstelės)
CCL3 (MIP-1 α)	CCR1, 5 (trombocitai)
CCL5 (RANTES)	CCR1, 3, 5 (trombocitai)
CCL7 (MCP-3)	CCR1, 2, 3 (trombocitai)

Santrumpos: GRO- α – augimo onkogenas alfa; ENA-78 – epitelio neutrofilus aktyvinantis peptidas; NAP-2 – neutrofilus aktyvinantis peptidas 2; IL-8 – interleukinas-8; MIP-1 α – makrofagų uždegiminis baltymas 1 α ; RANTES – aktyvinant reguliuojamas, normalių T-ląstelių/limfocitų ekspresuojamas ir išskiriamas ligandas; MCP-3 – monocitų chemotaksio baltymas 3.

RANTES yra akronimas, kilęs iš kai kurių baltymo ir jo geno charakteristikų: *Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed, and Secreted*. RANTES yra pagrindinis su ateroskleroze siejamo kraujagyslių uždegimo veiksnys [72]. Jis yra α granulių komponentas, PMPs sudėtyje išskiriamas iš aktyvintų trombocitų [72, 73, 155]. Tai uždegimo mediatorius, T limfocitų ekspresuojamas ir išskiriamas baltymas CCL5 (RANTES) [73, 155]. Prisijungęs prie endotelio RANTES sutelkia monocitus ir T limfocitus, aktyvina jų integrinus, sutvirtina jų prisijungimą prie aterosklerozinio pažeidimo vietos [72, 77, 104].

2.4.9. Trombocitų išskiriamos mikrodalelės (angl. PMPs)

Sergant lėtinėmis uždegimo sukeltomis ligomis (ateroskleroze, II tipo cukriniu diabetu, vėžinėmis ligomis) nustatomi dideli trombocitų išskiriamų mikrodalelių kiekiai. Trombocitų mikrodalelės yra <1 μm skersmens mikrovezikulės. Kai trombocitai yra stimuliuojami agonistų arba esant didelei šlyties jėgai, vyksta griežtai reguliuojamas tokių mikrovezikulių formavimasis ir išskyrimas. Yra žinoma, kad šios trombocitų mikrodalelės atlieka įvairias

fiziologines funkcijas. Taip pat jos yra svarbūs uždegimo ir krešėjimo procesų ląstelių signalų nešikliai. Pavyzdžiui, dalis trombocitų IL-1 β yra mikrodalelėse. Jis perteikia signalą endotelio ląstelėms. Šios tampa atviros neutrofilų, kurie sužadina atsaką į uždegimą, adhezijai. PMPs duoda signalą specifinių adhezijos molekulių ekspresijai bei citokinų ir mRNR gamybai endotelio ląstelėse ir monocituose. Be to, trombocitų mikrodalelės pristato RANTES į arterijų pažeidimo vietą, aterosklerozės paveiktą endotelį, kur prisideda prie monocitų telkimo pažeidimo vietoje [73, 155, 156].

PMPs, kaip ir patys trombocitai, yra neigiamąjį krūvį turinčių fosfolipidų šaltinis ir aktyvių krešėjimo faktorių prisijungimo vieta. PMPs gausu P selektino, kuris svarbus leukocitų adhezijai prie leukocitų bei monocitų ir endotelio tarpusavio sąveikai. PMPs taip pat gali prisijungti prie poendotelinio matrikso ir būti substratu tolesnei trombocitų agregacijai GP IIb/IIIa fibrinogeno jungties pagrindu [73]. Kitos svarbios PMPs funkcijos yra stipraus trombocitų agonisto lizofosfatido rūgšties gamyba, neoangiogenezės stimuliavimas, endotelio ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių apoptozės skatinimas, padidėjusi TxA₂ sekrecija ir vazokonstrikcija [91].

2.4.10. Peroksisomų proliferatoriaus aktyvinti receptoriai (PPAR)

Peroksisomų proliferatoriaus aktyvinti receptoriai apima branduolio receptorių, kurie veikia kaip transkripcijos veiksniai ir reguliuoja daugelio genų raišką. Kiekvienam PPAR tenka specifinės funkcijos, tačiau bendrai PPAR receptoriai dalyvauja energijos homeostazėje [73, 85], lipidų ir angliavandenių metabolizme, ląstelių diferenciacijoje ir apoptozės procesuose, imuniniuose procesuose [73] ir uždegimo reakcijose [85]. PPAR turi įtakos širdies ir kraujagyslių ligų metabolinių rizikos veiksnių atsiradimui, kraujagyslių uždegimo ir trombozės vystymuisi [73]. Kiekvienas PPAR aktyvinamas specifinio ligando, ypač esant stresui (pvz., badas, fizinis krūvis) [85]. PPAR turi tris potipius: PPAR α , PPAR β/δ ir PPAR γ [73, 85, 155]. Kiekvieną koduoja skirtingi genai. Jie yra skirtingai ekspresuojami įvairiuose audiniuose. PPAR α gausu rudajame riebaliniame audinyje, kepenyse, inkstuose, širdyje ir

skersaruožiuose raumenyse. PPAR β/δ pasiskirsto gana plačiai, gausiausiai ekspresuojamas inkstuose, žarnyne ir širdyje. PPAR γ gausu riebaliniame audinyje, gaubtinėje žarnoje, tinklainėje ir imuninės sistemos ląstelėse [73, 157]. Kalbant apie trombocitų sąsają su aterosklerozės ir metabolinio sindromo patogenezė, svarbiausi yra PPAR β/δ ir PPAR γ , nes jų yra ir žmogaus trombocituose, nors trombocitai ir neturi branduolio [73]. Tačiau yra duomenų, kad PPAR α yra ir trombocituose [155]. Klinikistai PPAR α ligandu fenofibratu gydo dislipidemiją. Fenofibratas aktyvina trombocitų PPAR α , padidina viduląstelinio cAMF (stiprus viduląstelinis slopinimo signalas trombocituose) kiekį ir slopina nuo trombocitų ADF priklausomą aktyvavimąsi *in vitro* [155].

PPAR β/δ pagrindinis vaidmuo yra ląstelių proliferacija ir diferenciacija, riebalų rūgščių katabolizmas skersaruožiuose raumenyse. Šis receptorių taip pat dalyvauja reguliuojant uždegimą, lėtina aterosklerozinės plokštelės formavimąsi, stabdo aterosklerozės progresavimą. PPAR β/δ vaidmuo trombocitams svarbus kaip antitrombozinio trombocitų hormono PGI₂ receptorių. PGI₂, sąveikaudamas su NO, specifiskai slopina tam tikrų agonistų (trombino, kolageno, ADP ir lizofosfatido rūgšties) veikiamą trombocitų agregaciją. Taigi, PPAR β/δ yra ne tik proliferacinių mechanizmų mediatorius, bet ir atlieka svarbų vaidmenį trombozių patogenezėje [73].

PPAR γ svarbus adipocitų diferenciacijai, lipidų kaupimui, gliukozės homeostazei [73, 85], taip pat yra esminis objektas kuriant naujus vaistus nuo uždegimo. Be jau minėtų ląstelių, kurios ekspresuoja šį PPAR, jų gausu trombocituose. PPAR γ ligandai slopina uždegimo ir prokoaguliacinių mediatorių, tarp jų sCD40L ir TxA₂, išsiskyrimą iš trombocitų. Pastarasis yra COX produktas, efektyviai skatinantis trombocitų aktyvavimąsi ir agregaciją. Taip pat mažėja trombocitų aktyvavimosi žymens P selektino kiekis [155]. Trombocitų PPAR γ reaguoja su mažiausiai dviem ligandais: lizofosfatido rūgštimi, kurią patys gamina, ir uždegimą slopinančių savybių turinčiu PGD₂ metabolitu 15d-PGJ₂ [73, 155]. Klinikinėje praktikoje naudojami sintetiniai ligandai tiazolinedionai (TZD): rosiglitazonas ir pioglitazonas. TZD pasirodė esą veiksmingi gydant II tipo cukrinį diabetą, ypač kai yra atsparumas insulinui

[73, 157]. Be TZD, tiesioginį per PPAR γ trombocitus slopinantį poveikį turi statinai. Taigi jų svarba neapsiriboja vien lipidų kiekio mažinimu, o yra ir venų tromboembolijos slopinimo veiksniai [155].

Be to, trombocituose esantys retinoiniai X receptoriai (RXR) kartu su PPAR γ gali suformuoti aktyvų heterodimerą, kuris perduoda signalą Gq-baltymo receptoriui. Nuo ligandų priklausomoje reakcijoje slopinama trombocitų aktyvacija. PPAR γ ligandai taip pat slopina ICAM-1 ir VCAM-1 ekspresiją, stiprina eNOS poveikį, dėl to slopinami ir trombocitai [73].

2.4.11. P selektinas

P selektinas yra ekspresuojamas tik aktyviuose trombocituose, taip pat aktyvintame endotelyje, megakariocituose. Ramūs trombocitai P selektino neekspresuoja, o mažos tirpaus P selektino koncentracijos yra siejamos su itin maža ūMI rizika [158]. Cirkuliuodami trombocitai gali laisvai prisijungti prie endotelio per PSGL-1 (CD15) arba per GP Ib/IX/V integriną. Toks ryšys yra nestabilus ir grįžtamas. Aktyvinti trombocitai adhezijos metu pradeda svarbius uždegimo procesus. Jų paviršiuje esantis α Ib β 3 integrinas tampa „atviros“ konformacijos ir gali prisijungti adhezijos baltymus, tokius kaip fibrinogenas, vWF ir fibronektinas. Šiuos prisijungia aktyvintos endotelio ląstelės per ICAM-1 ir α V β 2. Tokiu būdu sustiprinamas adhezinis trombocitų ryšys [72, 82, 83].

Uždegimo procesuose P selektinas svarbus keliais aspektais:

- P selektinas yra adhezijos mediatorius ir PSGL-1 ekspresuojančias imunines ląsteles (monocitus, neutrofilus, limfocitus) pritraukia prie prilipusių trombocitų [72, 86]. Leukocitai su trombocitais sudaro agregatus [74, 78, 82, 83, 85]. Aktyvinti leukocitai išskiria uždegimo citokinus, dėl kurių suintensyvėja protrombozinio membranos fenotipo ekspresija [86, 91];
- Dėl P selektino lemiamo signalo ant trombocitų membranos gausėja α Ib β 3, didėja integrino rišamoji geba, užtikrinamas tvirtas trombocitų prikibimas prie endotelio [72];

- P selektinas svarbus skatinant α granulių kilmės chemokinių (žr. 1 lentelę) egzocitozę [72];
- P selektinas palengvina trombocitų kilmės chemokinių (ypač RANTES) pateikimą endoteliui [72, 86].

2.5. Ciklofilinas A

Ciklofilinas A (CyPA) yra naujas, anksčiau su trombocitų funkcija nesietas [115], daug vilčių teikiantis širdies ir kraujagyslių ligų žymuo [159]. Jis yra uždegimo mediatorius, siejantis įvairius aterogenezės rizikos veiksnius, pavyzdžiui, hiperlipidemiją, hipertenziją, cukrinį diabetą [160], ir atspindi širdies ir kraujagyslių ligų sunkumą [159].

2.5.1. Baltymo biochemija

CyPA yra įvairiose ląstelėse randamas imunofilinų klasės baltymas [160–166]. Imunofilinai – tai endogeninės citozolio peptidil-prolil-izomerazės (angl. PPI) [163, 167], katalizuojančios peptidinių jungčių izomerizaciją iš *trans* formos į *cis* formą [165, 167]. Jos klasifikuojamos pagal jautrumą imunosupresantams. Ciklofilinai vadinami su ciklosporinu A (CsA) kompleksą sudarantys baltymai, o imunofilinai – jautrūs takrolimui baltymai [163, 168]. Žinoma 16 struktūriškai skirtingų žmogaus ciklofilinų, tarp kurių daugiausia aptinkama CyPA (~0,1–0,6 % bendro citozolio baltymų kiekio) [165, 167]. Imunofilinai dalyvauja įvairių ląstelių Ca^{2+} homeostazėje, kontroliuoja endoplazminio tinklo IP_3 receptorių kalcio jonų kanalų veiklą, o ciklofilinai (pvz., CyPA) reguliuoja sarkoplazminio / endoplazminio tinklo Ca^{2+} adenzino trifosfazę 2b (angl. SERCA2b) [163]. CyPA peptidil-prolil-izomerazės aktyvumas svarbus baltymų erdvinės struktūros pasikeitimui (veikia kaip molekulinis šaperonas) ir reguliuoja užląstelinės signalo reguliuojamos kinazės 1/2 (ERK 1/2) ir apoptozę sukeliančio faktoriaus judėjimą ląstelėje, dalyvauja perduodant signalus, reguliuoja transkripcijos procesus [161, 164–166]. CyPA yra žinomas kaip pagrindinis imunosupresanto CsA taikinytis [168]. Jis sudaro kompleksą su kalcineurinu ir tokiu būdu neleidžia kalcineurinui reguliuoti

citokinų genų transkripcijos procesų [163]. Iš pradžių manyta, kad CyPA apsiriboja tik funkcijomis ląstelėje. Dabar yra žinoma, kad uždegimo metu, atsakydamos į hipoksiją, infekcijų sukėlėjus ar oksidacinį stresą (pvz., ROS), ši baltymą gali išskirti įvairios ląstelės (imuninio atsako ląstelės, kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelės, trombocitai) [161, 163, 165, 166, 169]. Už ląstelės ribų CyPA jungiasi su užląsteliniais matrikso metaloproteinazių induktoriais (UMMI, angl. EMMPRIN), dar žinomais kaip CD147 [163, 165, 167, 169–171], ir pasižymi kaip stiprus monocitų, neutrofilų, eozinofilų ir T limfocitų chemoatraktantas. Jo koncentracija kraujyje padidėja sergant uždegiminėmis ligomis, pavyzdžiui, sepsiu, reumatoidiniu artritu [161, 162, 165, 166, 169, 170]. Be to, moksliniais tyrimais buvo įrodyta, kad pelėms CyPA ekspresija lemia intimos sustorėjimą, aortos aneurizmą ir aterosklerozės vystymąsi [161], o žmogaus CyPA skatina endotelio aktyvaciją, adhezijos molekulių ekspresiją, apoptozę [162, 164]. CyPA sekreciją reguliuoja Rho-kinazė, kuri taip pat yra labai svarbi uždegimo, kraujagyslių susiaurėjimo ir aterosklerozės patogenezėje [161, 164, 169]. Literatūroje gausėja duomenų apie CyPA vaidmenį įvairių ligų patogenezėje. Moksliniais tyrimais pagrįsti teiginiai:

- CyPA yra svarbus širdies ir kraujagyslių ligų mediatorius [165];
- Ryški CyPA ekspresija siejama su bloga uždegiminių ligų baigtimi [165, 167, 170];
- CyPA reguliuoja infekcinius procesus ir turi poveikį kai kuriems žmones infekuojantiems virusams (pvz., CyPA reikalingas visam ŽIV infekciniam aktyvumui) [160, 165, 167];
- CyPA yra gausiai ekspresuojamas navikiniame audinyje ir reguliuoja piktybėjimo bei metastazių susidarymo procesus [160, 165, 167];
- CyPA yra svarbus Alzheimerio ligos ir šoninės amiotrofinės sklerozės mediatorius [165];
- CyPA sekrecija didėja sergant uždegiminėmis ligomis – reumatoidiniu artritu, sepsiu ar astma [165, 167];
- CyPA sekrecija intensyvėja su amžiumi [165].

2.5.2. CyPA bei širdies ir kraujagyslių ligos

Kraujagyslių rekonstrukcija. Šiuo metu nustatyta, kad ROS gausėjimas ir uždegiminių procesų skatinimas yra pagrindiniai kraujagyslių pažeidimo mechanizmai. ROS lemia neointimos formavimąsi bei iš dalies skatina kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių augimą, taip pat stimuliuoja uždegimui palankius procesus [160, 167, 169, 172]. Tyrimai su pelėmis atskleidė, kad CyPA ekspresija lemia intimos, taip pat medijos ir adventicijos storėjimą, kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją, skatina uždegimo ląstelių kaupimąsi pažeidimo vietoje [165, 166, 169], jų proliferaciją [160].

Pilvo aortos aneurizma. Tyrimai su pelėmis parodė, jog gydymas CsA gali turėti teigiamą poveikį saugant nuo aneurizmų vystymosi. Pelės, neturinčios CyPA geno, yra nejautrios angiotenzino II infuzijoms, galinčioms aktyvinti metaloproteinazes (pvz., MMP-2) ir sukelti kraujagyslių matricos irimą. Aneurizmų turinčių žmonių tyrimai taip pat įrodo, kad angiotenzinas II skatina CyPA sekreciją ir MMP-2 aktyvaciją [165, 166, 169].

Aterosklerozė. Viena iš svarbiausių aneurizmos atsiradimo priežasčių yra aterosklerozė, apibūdinama kaip arterijų sienelės lėtinė uždegiminė liga, o CyPA aterosklerozės fone gali būti vadinama prouždegimine ir proaterogenine molekule [16, 169]. Aprašomi penki svarbūs CyPA dalyvavimo aterosklerozės patogenezėje mechanizmai:

1. Reguliuoja receptorių „rijikų“ (angl. *scavenger receptors*) ekspresiją, tokiu būdu kraujagyslių sienelėje stimuliuoja mažo tankio lipoproteinų (MTL) pasisavinimą [165, 166]; dalyvauja susidarant cholesterolio nešiklių baltyminiams kompleksams, kurie palaiko viduląstelinio ir užląstelinio cholesterolio pusiausvyrą (žr. toliau) [160].
2. Skatina VCAM-1 ekspresiją endotelio ląstelėse, aktyvina jas ir skatina vystytis uždegimo procesus [165, 166, 169].
3. Slopindamas *kruppel-like* faktoriaus 2 (KLF2) transkripciją, mažina eNOS aktyvumą [165–167].
4. Yra esminė TNF- α indukuotos endotelio ląstelių apoptozės determinantė [165–167].

5. Skatina uždegiminių ląstelių (T limfocitų ir monocitų) telkimąsi pažeidimo vietoje [160, 165–167, 170].

Taip pat žinoma, kad CyPA dalyvauja ankstyvose aterosklerozės vystymosi stadijose, reguliuoja riebalų sluoksnio formavimąsi [165, 167], o vėlesnėse aterosklerozės stadijose daro įtaką aterosklerozinių plokštelių plyšimui ir trombozių procesams, kurie komplikuoja ligą [165].

Mokslinių tyrimų duomenys rodo, kad CyPA yra svarbus žymuo, leidžiantis numatyti ūminių koronarinių sindromų sunkumą. CyPA koncentracijos nestabilia krūtinės angina ir ŪMI sergančių ligonių kraujyje yra reikšmingai didesnės nei tų, kurie serga stabilia krūtinės angina, ar kontrolinių santykinai sveikų asmenų [16, 165]. CyPA koncentracijos sumažėjimas yra siejamas su ryškiu aterosklerozės procesų silpnėjimu [160]. Keliais atliktais eksperimentais įrodyta endotelio ląstelių proliferacijos ir angiogenezės tiesioginė priklausomybė nuo CyPA koncentracijos kraujyje [167]. Be to, CyPA yra vertinamas kaip tinkamesnis ūminių koronarinių komplikacijų prognozės žymuo nei CRP, MMP-9 ar MMP-3 [16].

2.5.3. Ryšys tarp CyPA ir kitų aterosklerozės rizikos veiksnių

Dislipidemija. Hiperlipidemija pažeidžia kraujagyslių endotelį ir yra svarbus aterosklerozės rizikos veiksnys. Oksiduoti MTL pažeidžia endotelį suardydami kaveolino 1/CyPA/ciklofilino40/HSP56 junginį, slopina eNOS pernašą per membraną ir jos stimuliavimą [92, 160], dėl to sumažėja NO, sutrinka normalus nuo endotelio priklausomas kraujagyslių atsipalaidavimas, skatinama trombocitų agregacija, vyksta leukocitų adhezija ir migracija, proliferuoja kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelės [46].

Kaveolės – kolbos formos invaginacijos ląstelės plazminėje membranoje. Jos dalyvauja pernešant įvairias medžiagas per sienelę. Kaveolinas 1 yra svarbus viduląstelinio cholesterolio pernašai iš endoplazminio tinklo link plazminės membranos. Šiam tikslui jis sudaro junginį kartu su CyPA, Cyp40 (ciklofilinu 40) ir šiluminio streso baltymu 56 (angl. *HSP56, heat shock protein 56*). Šis junginys padeda palaikyti viduląstelinio ir užląstelinio

cholesterolio pusiausvyrą. Cholesterolis yra svarbus kaveolių funkcionavimui. Oksiduoti MTL suardo minėto junginio struktūrą, pašalindami iš kaveolių cholesterolį, o didelio tankio lipoproteinai (DTL) apsaugo kaveoles nuo žalingo oksiduotų MTL poveikio. Taigi, ne tik patologinių lipoproteinų gausėjimas, bet ir apsauginių DTL lipoproteinų kiekio mažėjimas atlieka didžiulį vaidmenį pažeidžiant kraujagysles [160, 166]. Koronarinių širdies ligų rizikos ir DTL-cholesterolio koncentracijos serume priklausomybė yra atvirkštinė. Be to, DTL cholesterolio koncentracijos sumažėjimas yra dažniausiai nustatoma dislipoproteinemija [70].

Hipertenzija. Kitas aterosklerozės rizikos veiksnys yra hipertenzija. CyPA reguliuoja ROS gamybą keliais signalų perdavimo būdais (per ERK 1/2, PKB ir *Janus* kinazę (angl. JAK)) endotelio ląstelėse ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse. Tai lemia eNOS aktyvumo mažėjimą [160, 166]. Pagrindinė eNOS funkcija yra užtikrinti NO gamybą ir reguliuoti kraujospūdį. Be to, CyPA prieširdžių natriureziniu peptidu nuslopina su membrana susietos guanilato ciklazės A (GC-A), kuri taip pat yra svarbus kraujospūdį reguliuojantis veiksnys, aktyvumą. Taigi, CyPA sukelta hipertenzija gali būti aterogenezės vystymosi veiksnys [160].

Cukrinis diabetas. Cukrinis diabetas ir metaboliniai sutrikimai, pavyzdžiui, hiperglikemija, padidėjusi laisvųjų riebalų rūgščių koncentracija, atsparumas insulinui ir nuolatinis silpnų endotelio uždegimo reiškinių buvimas taip pat yra laikomi svarbiais aterosklerozės rizikos veiksniais. Sergant cukriniu diabetu, didelė gliukozės koncentracija lemia didesnę ROS gamybą [173], o šie aktyvina monocitus, išskiriančius CyPA. Sergant cukriniu diabetu CyPA pažeidžia kraujagysles. Išskirtas CyPA veikia kaip prouždegiminis citokinas, kuris aktyvina endotelio ląsteles ir leukocitus, sustiprina uždegimo reiškinius kraujagyslėse, skatina aterosklerozės vystymąsi. Atitinkamai uždegimo procesai veikia kraujo gliukozės koncentracijos svyravimus. Susidaro ydingas ratas, kuris dar labiau sunkina cukrinio diabeto eigą. Taigi diabetas ir aterosklerozė gali veikti vienas kitą, o CyPA yra vienas iš baltymų, jungiančių šias dvi būkles [160].

3. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI

3.1. Imties tūris, tiriamųjų atranka

Tyrimui buvo sudarytos trys grupės: kontrolinė ir dvi tiriamųjų grupės, kurios patogumo dėlei pavadintos rizikos ir įvykio grupėmis.

Kontrolinei grupei buvo pasirinkti projekto „Biologiškai aktyvių medžiagų savybių, stabilumo, įtakos maisto matricoms ir žmonių sveikatai tyrimai“ (Nr. SVE-12003, akronimas BIOĖRIMAI, pagrindinis tyrėjas prof. dr. (HP) Arvydas Kaminskas) dalyviai. Biologiniai ėminiai buvo renkami iš sveikų, savanoriškai sutikusių dalyvauti projekte asmenų, kurių amžiaus vidurkis 20–24 metai (n=42, 10 vyrų ir 32 moterys). Tiriamieji pasirašė vykdomo projekto asmens informavimo formą (1 priedas). Vilniaus regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas 2012-11-29 d. išdavė leidimą (Nr. 158200-12-557-158) atlikti biomedicininis tyrimus (2 priedas).

Bendradarbiaujant su doktorante V. Andrejevaite (vadovas prof. Virginijus Šapoka), tiriamųjų rizikos grupei atrinkti asmenys, turintys aiškių aterosklerozės ir metabolinio sindromo rizikos veiksnių (n=160). Atrankos kriterijais laikyti šie veiksniai: rūkymas, ūminis ar lėtinis stresas (su nerimo komponentu ar be jo), antsvoris, lipidų apykaitos žymenų rezultatų pakitimai, ūminės ŠKL nebuvimas (taip pat ir praeityje), vyriškoji lytis. Grupę sudarė išimtinai vyrai, nes vyriškoji lytis yra vertinama kaip nepriklausomas ŠKL rizikos veiksnys. Biologiniai ėminiai buvo renkami iš savanoriškai sutikusių dalyvauti biomedicininiam tyrimo vyrų, kurių amžiaus vidurkis 48 metai (n=160). Tiriamieji pasirašė biomedicininio tyrimo informuoto asmens sutikimo formą ir asmens informavimo formą (3 priedas). Vilniaus regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas 2012-07-03 d. išdavė leidimą (Nr. 158200-07-511-148) atlikti biomedicininis tyrimus (4 priedas).

Trečiajai, įvykio, grupei buvo pasirinkti asmenys, kurie buvo paguldyti į Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikas (VUL SK) dėl ūminio miokardo infarkto, pablogėjusios nestabilios krūtinės anginos ar kitokio koronarinės širdies ligos varianto ir kuriems buvo nustatyta padidėjusi troponino

I koncentracija (amžiaus vidurkis 65 metai, n=64, 47 vyrai ir 17 moterų). Šios grupės asmenims tyrimai buvo atlikti iš kraujo serumo, paimto hospitalizavimo dieną. Visi mėginiai buvo užkoduoti, siekiant išsaugoti pacientų anonimiškumą.

3.2. Tyrimo metodai

Laboratoriniai tyrimai buvo atliekami Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedros klinikinėje bazėje – Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės medicinos centro (VUL SK LMC) Hematologijos ir bendrosios citologijos, Biochemijos laboratorijose. Kontrolinės ir rizikos grupių asmenims buvo atlikti šie laboratoriniai tyrimai: lipidų apykaitos žymenų (bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio, DTL cholesterolio, triacilglicerolių), didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo (hs-CRB), gliukozės, fibrinogeno, Vilebrando faktoriaus (vWF), taip pat trombocitų agregacijos kraujyje su trombino receptorių aktyvinančiu peptidu (TRAP) ir ciklofilino A (CyPA). Rizikos grupės asmenims papildomai atlikti trombocitų tėkmės citometrijos tyrimai su CD42a, PAC-1, CD63 ir CD14 antigenais ir veninio kraujo tyrimas automatizuotu būdu (analizei panaudoti šie rodikliai: trombocitų skaičius (PLT), vidutinis trombocitų tūris (MPV), trombocitų pasiskirstymas pagal dydį (PDW), trombokritas (Pct) ir didelių trombocitų skaičiaus santykis su bendru trombocitų skaičiumi (P-LCR). Tyrimą papildžius įvykio grupė, šios grupės asmenims buvo atlikti šie laboratoriniai tyrimai: lipidų apykaitos žymenų, hs-CRB, gliukozės, kreatinino, troponino I (TnI) ir CyPA.

Visi laboratoriniai tyrimai, išskyrus vWF ir CyPA, buvo atliekami kraujo paėmimo dieną bendra tvarka kartu su kitais VUL Santariškių klinikų Laboratorinės medicinos centro tyrimais. Citratinės plazmos likučiai buvo šaldomi –20 °C laipsnių temperatūroje, o vWF tyrimai atliekami vieną kartą per mėnesį. Serumo likučiai buvo šaldomi –70 °C laipsnių temperatūroje, o CyPA tyrimai atlikti keliomis serijomis. Naują CyPA metodą įdiegė ir jo tyrimus, kaip ir fibrinogeno, TRAP ir vWF, atliko disertantas.

3.2.1. Uždegimo žymenų tyrimo metodai

hs-CRB yra naujos kartos didelio jautrumo CRB tyrimas. Jis atliktas imunoturbidimetrijos metodu (Architect ci8200, Abbott, JAV). Tyrimui naudojamos latekso dalelės, padengtos triušio polikloniniais CRB antikūnais, kurie agliutinoja tiriamajame serume esantį CRB. Agliutinacija aptinkama vertinant absorbcijos pokyčius 572 nm bangos ilgyje. Absorbcijos padidėjimas yra tiesiogiai proporcingas CRB koncentracijai. Suaugusiųjų asmenų CRB normalios vertės buvo ≤ 5 mg/l. Siekiant tiksliai įvertinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką, darbe CRB rezultatai buvo suskirstyti į keturias grupes: atitinkamai pirmosios grupės CRB rezultatai buvo < 1 mg/l, antrosios – ≥ 1 mg/l, tačiau < 3 mg/l, trečiosios – ≥ 3 mg/l, tačiau < 5 mg/l, o ketvirtosios – ≥ 5 mg/l.

Fibrinogeno koncentracija kraujo plazmoje nustatyta Klausio metodu (STA Compact, Stago, Prancūzija). Tyrimai buvo atlikti vadovaujantis Laboratorinės medicinos centro procedūra P 07-2013 „Fibrinogeno koncentracijos nustatymas žmogaus kraujo plazmoje“. Tyrimo esmę sudaro praskiestos tiriamosios plazmos krešėjimo laikas, kuris, esant trombino pertekliui, yra tiesiogiai proporcingas fibrinogeno koncentracijai plazmoje. Suaugusių asmenų fibrinogeno normalios vertės buvo 2–4 g/l.

Vilebrando faktoriaus antigeno (vWF:Ag) koncentracija kraujo plazmoje tirta imunoturbidimetrijos metodu (STA Compact, Stago, Prancūzija). Tyrimas paremtas latekso mikrodalelių, padengtų žmogaus vWF specifiniais antikūnais, suspensijos ir tiriamosios plazmos mišinio drumstumo (absorbcijos) pokyčio matavimu. Suaugusių asmenų vWF:Ag gamintojo rekomenduojamos normalios vertės buvo 50–160 %. Tyrime viršutine riba laikyta 130 % vWF vertė.

3.2.2. Lipidų apykaitos žymenų tyrimo metodai

Bendrojo cholesterolio koncentracija serume nustatyta fermentiniu (cholesterolesterazės / cholesteroloksidazės) kolorimetriniu metodu (Architect ci8200, Abbott, JAV). Metodo esmė: reakcijos metu bakterijų kilmės cholesterolesterazės veikiami cholesterolio esteriai virsta cholesteroliu ir

laisvomis riebalų rūgštimis. Serumo laisvasis cholesterolis ir susidaręs cholesterolis, veikiant bakterijų kilmės cholesteroloksidazei, oksiduojami iki cholest-4-en-3-ono ir vandenilio peroksido (H_2O_2). Susidaręs H_2O_2 reaguoja su hidroksibenzoine rūgštimi ir 4-aminoantipirinu. Galutinis reakcijos produktas yra spalvotas junginys (kvinoneimino dažas), kuris kiekybiškai nustatomas 500 nm bangos ilgio šviesoje. Saugusių asmenų bendrojo cholesterolio normalios vertės buvo $<5,2$ mmol/l.

Triacilglicerolių (TG) koncentracija serume nustatyta fermentiniu (glicerolfosfatoksidazės) kolorimetriniu metodu (Architect ci8200, Abbott, JAV). Metodo esmė: tiriamo serumo triacilgliceroliai, veikiami lipazės, suskaidomi iki laisvų riebalų rūgščių ir glicerolio. Šis ATP ir glicerolio kinazės fosforilinamas iki glicerolio 3-fosfato, kuris toliau glicerolfosfatoksidazės oksiduojamas iki dihidroksiacetono fosfato ir vandenilio peroksido (H_2O_2). Susidaręs H_2O_2 reaguoja su peroksidaze, 4-aminoantipirinu ir 4-chlorofenoliu. Galutinis reakcijos produktas yra raudonos spalvos dažas, kuris kiekybiškai nustatomas 500 nm bangos ilgio šviesoje. Suaugusių asmenų TG normalios vertės buvo $\leq 1,8$ mmol/l.

DTL cholesterolio koncentracija serume nustatyta dviejų pakopų fermentiniu (cholesterolesterazės / cholesteroloksidazės) kolorimetriniu metodu (Architect ci8200, Abbott, JAV). Metodas pagrįstas unikalių detergentų naudojimu, leidžiančiu specifiškai atskirti DTL cholesterolį. Pirmosios reakcijos metu ne-DTL-cholesterolis yra veikiamas cholesteroloksidazės, o pasigaminęs H_2O_2 , veikiamas peroksidazės ir DSBmT (N, N-bis (4-sulfobutil)-m-toluidinodinatrio), sudaro bespalvį produktą. Antruoju etapu specialiu detergentu ištirpintas DTL-cholesterolis yra veikiamas cholesterolesterazės ir 4-aminoantipirinu. Susidaręs spalvotas junginys tiriamas 500 nm bangos ilgio šviesoje. Suaugusių asmenų DTL cholesterolio normalios vertės buvo $>0,91$ mmol/l (vyrų) ir $>1,20$ mmol/l (moterų).

MTL cholesterolio koncentracija buvo apskaičiuojama taikant Friedevaldo formulę, o jeigu $TG > 4,5$ mmol/l, nustatoma tiesioginiu dviejų

pakopų fermentiniu (cholesterolesterazės / cholesteroloksidazės) klirensu metodu (Architect ci8200, Abbott, JAV).

Taikyta Friedevaldo formulė:

$$\text{MTLch} = \text{TC} - \text{DTLch} - \frac{\text{TG}}{2,22}$$

Formulėje MTLch – MTL cholesterolio koncentracija mmol/l, TC – bendrojo cholesterolio koncentracija mmol/l, DTLch – DTL cholesterolio koncentracija mmol/l, o TG – triacilglicerolių koncentracija mmol/l.

Tiesioginio MTL cholesterolio metodas panašus į DTL cholesterolio metodą. Čia taip pat naudojami unikalūs detergentai, kurie atskiria MTL cholesterolį, o šis ir dalyvauja specifinėje reakcijoje. Susidaręs spalvotas junginys tiriamas 500 nm bangos ilgio šviesoje. Suaugusių asmenų MTL cholesterolio normalios vertės buvo 2,6–3,5 mmol/l.

3.2.3. Lipidų apykaitos žymenų ir C reaktyviojo baltymo apskaičiuoti rodikliai

Lipidų apykaitos laboratoriniai rodikliai (TC, MTL-ch, DTL-ch ir TG) buvo vertinami apskaičiuojant atskirų lipidų verčių santykius pagal literatūroje aprašytas formules [34, 36]:

$$\frac{\text{TG}}{\text{DTLch}} ; \quad \text{AI} = \lg \left[\frac{\text{TG}}{\text{DTLch}} \right] ; \quad \frac{\text{TC}}{\text{DTLch}} ; \quad \frac{\text{MTLch}}{\text{DTLch}} .$$

Papildomai buvo skaičiuojami lipidų apykaitos žymenų ir CRB verčių santykiai, kurie iki šiol literatūroje nebuvo aprašyti. Kiekvienas iš santykio skaičiavimui naudotų rodiklių vertinant ŠKL riziką turi tam tikrą reikšmę, todėl apskaičiuotais santykiais norėta kompleksiskai įvertinti jų panaudojimo galimybes ir galimą reikšmę. Buvo skaičiuojami šie santykiai:

$$\frac{\text{MTLch}}{\text{CRB}} ; \quad \frac{\text{CRB}}{\text{MTLch}} ; \quad \frac{\text{TC}}{\text{CRB}} ; \quad \frac{\text{CRB}}{\text{TC}} ; \quad \frac{\text{DTLch}}{\text{CRB}} ; \quad \frac{\text{CRB}}{\text{DTLch}} ; \quad \lg \left[\frac{\text{CRB}}{\text{DTLch}} \right] .$$

Formulėse TG – triacilglicerolių koncentracija mmol/l, DTLch – DTL cholesterolio koncentracija mmol/l, AI – aterogeniškumo indeksas, TC – bendrojo cholesterolio koncentracija mmol/l, MTLch – MTL cholesterolio koncentracija mmol/l, o CRB – C reaktyviojo baltymo koncentracija mg/l.

Patogumo dėlei rezultatuose ir jų aptarime lipidų ir CRB santykių vertės pateikiamos be apskaičiuotų santykių matavimo vienetų (mmol/mg arba mg/mmol) – tik absoliučiais skaičiais.

3.2.4. Ciklofilino A tyrimo metodas

CyPA koncentracija serume nustatyta ELISA metodu (AMS Biotechnology (Europe) Ltd., Jungtinė Karalystė) „Gemini“ (Stratec Biomedical, Vokietija) analizatoriumi. Reagentai ir tiriamųjų kraujo serumai tyrimo dieną iki tyrimų atlikimo buvo laikomi kambario temperatūroje ~30 min. Tyrimai buvo atliekami vadovaujantis gamintojo pateiktomis nuorodomis. „Gemini“ prietaisui buvo sukurtas specialus CyPA tyrimo protokolas. Į 96 šulinėlių plokštelę, padengtą žmogaus CyPA specifiniais monokloniniais antikūnais, buvo pilama po 50 µl skirtingų koncentracijų standartinių medžiagų (0 µg/ml, 5,0 µg/ml, 10 µg/ml, 25 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml), po 50 µl kontrolinės medžiagos (kontrolei naudotos 5,0 µg/ml, 25 µg/ml ir 100 µg/ml koncentracijų standartinės medžiagos ir 0,9 % NaCl tirpalas) ir po 50 µl tiriamųjų kraujo serumo. Į kiekvieną šulinėlį buvo pilama po 100 µl konjugato (krienų peroksidaze (angl. HRP) konjuguotų polikloninių ciklofilinui A specifinių antikūnų), išskyrus pirmus du tuščius šulinėlius. Išmaišius turinį, plokštelė buvo inkubuojama 1 val. 37 °C temperatūroje. Paskui buvo atliekami 5 plovimo ciklai (naudota 350 µl plovimo tirpalo vienam šulinėliui vieno plovimo ciklo metu), tarp kurių buvo atliekamas 10 min. trukmės plokštelės drėkinimas ir 5 sekundžių plokštelės purtymas. Vėliau į visus šulinėlius (įskaitant ir tuščiuosius) buvo pilama po 50 µl substrato A ir substrato B. Plokštelė vėl buvo inkubuojama 15 min. 37 °C temperatūroje. Paskui į visus šulinėlius buvo pilama po 50 µl reakciją sustabdančio sieros rūgšties tirpalo, turinys gerai išmaišomas ir analizatoriaus skaitytuvu 450 nm bangos ilgio šviesoje nustatomas kiekvieno šulinėlio optinis tankis. Iš standartinių medžiagų optinių tankių vidurkių sudaryta kalibravimo kreivė, o kontrolinių medžiagų ir tiriamųjų rezultatai µg/ml apskaičiuoti pasinaudojant kalibravimo kreive. Kiekvienos matavimo serijos didžiausia optinio tankio vertė, kurios

perskaičiuotas CyPA rezultatas vis dar buvo lygus nuliui $\mu\text{g/ml}$, buvo laikoma matavimo serijos ribine verte (angl. *cut-off*). Pasinaudojant ribinėmis vertėmis buvo apskaičiuojamas tiriamųjų kraujo serumų rezultatų gauto signalo (optinio tankio) ir ribinės vertės santykis (*s/co*, angl. *signal to cut-off ratio*). Gamintojo deklaruojamas CyPA analizinis jautrumas buvo $0,1 \mu\text{g/ml}$, o tos pačios partijos reagentų matavimo serijų glaudumas – 9 %.

3.2.5. Veninio kraujo tyrimas automatizuotu būdu

Veninio kraujo automatizuotas tyrimas atliktas hematologiniu analizatoriumi „SYSMEX XE-5000“ (Sysmex Corporation, Japonija). Trombocitų skaičius (PLT) nustatytas RBC (eritrocitų) detektoriumi, naudojant hidrodinaminio fokusavimo metodą, pagrįstą tūmės citometrijos metodu. Pct yra trombokritas (trombocitų hematokritas): trombocitų tūrio, kurį užima trombocitai kraujyje, procentinė išraiška.

Trombocitų pasiskirstymo pagal dydį parametrai apskaičiuojami naudojant tris diskriminuojančias vertes. Mažo tūrio trombocitus diskriminuojanti vertė (angl. LD) ir didelio tūrio trombocitus diskriminuojanti vertė (angl. UD) yra nustatomos automatiškai atitinkamai tarp 2–6 fl ir 12–30 fl. Taip pat naudojama fiksuota 12 fl diskriminuojanti vertė. Trombocitų pasiskirstymo pagal dydį parametras PDW yra lygus trombocitų dažniui procentais ties trombocitų pasiskirstymo pagal dydį piko 20 % riba, tariant, kad piko aukštis yra lygus 100 %. P-LCR yra didelių trombocitų (viršijančių 12 fl diskriminuojančią vertę) skaičiaus ir bendro trombocitų (patenkančių į LD ir UD ribas) skaičiaus santykis (žr. 4 pav.).

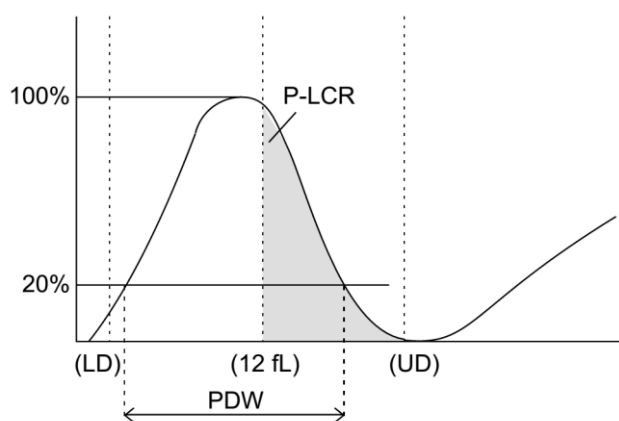
MPV apskaičiuojamas pagal formulę:

$$\text{MPV} = \frac{\text{Pct}}{\text{PLT}} \times 10000$$

Formulėje MPV – vidutinis trombocitų tūris fl, Pct – trombokritas %, PLT – trombocitų skaičius $\times 10^9/l$.

Trombocitų skaičiaus ir jų indeksų normalios vertės (VUL SK LMC 2013-02-15 d. redakcija): PLT $180\text{--}450 \times 10^9/l$, Pct 0,15–0,35 %, MPV 7,4–10,4 fl, PDW 13–43 %, P-LCR 19–47 %.

4 pav. Trombocitų pasiskirstymas pagal dydį. PDW ir P-LCR parametrų apskaičiavimo metodai. Čia LD – mažo tūrio trombocitus diskriminuojanti vertė ir UD – didelio tūrio trombocitus diskriminuojanti vertė.



3.2.6. Trombocitų agregacija kraujyje su trombino receptorių aktyvinančiu peptidu

Trombocitų agregacija tirta veniniame (visame) kraujyje *Cardinal* ir *Flower* (elektrinės varžos pokyčio matavimo) metodu „Multiplate“ analizatoriumi su trombino receptorių aktyvinančiu peptidu-6 (TRAP-6, toliau vartojamas trumpinys TRAP) (Roche Diagnostics, Vokietija). TRAP agonistas pasirinktas dėl jo neįtakojamumo acetilsalicilo rūgščiai ir klopidoireliui (poveikis PAR-1 receptoriams). Tyrimui naudotas neskiestas į vakuuminius mėgintuvėlius su ličio heparinatu (BD Vacutainer, BD Diagnostics, JK) paimtas veninis kraujas. Kraujo (300 μ l) ir NaCl 0,9 % tirpalo (300 μ l) mišinys inkubuojamas 3 min. 37 °C temperatūroje. Po inkubacijos įpilama TRAP agonisto (20 μ l, 1 mmol/l, galutinė koncentracija – 32 μ mol/l). Trombocitų agregacijos intensyvumas matuojamas 6 min. Elektrinės varžos pokytis išreiškiamas agregacijos vienetais (AU) ir žymimas kreive laiko atžvilgiu. Apskaičiuojamas plotas po kreive ($AUC=AU \times \text{min}$), o galutinis agregacinis aktyvumas

išreiškiamas U vienetais ($1U=10\times AUC$). Agregacijos tyrimas buvo atliekamas iš karto dviem sensoriais. Apskaičiuojamas dviejų agregacijos kreivių AUC skirtumas nuo vidurkio. Tyrimo rezultatai laikyti priimtinais, kai skirtumas buvo ne didesnis kaip 20 %. Suaugusių asmenų trombocitų agregacijos kraujyje su TRAP agonistu normalios vertės buvo 92–151 U.

3.2.7. Trombocitų funkcijos tyrimai tėkmės citometrijos metodu

Trombocitų funkcinis aktyvumas agonistais nestimuliuotame kraujyje tirtas tėkmės citometrijos metodu (BD FACS Canto, BD Biosciences, JAV). Duomenys analizuoti *BD FACS Diva* programine įranga (versija 6.1.2, BD Biosciences, JAV). Tyrimams naudoti žymenys: antikūnai prieš žmogaus CD42a (glikoproteiną IX) trombocitams identifikuoti, PAC-1 (antikūnai nukreipti prieš fibrinogeno prisijungimo vietą, kuri eksponuojama dėl aktyvių trombocitų glikoproteino IIb/IIIa konformacinių pokyčių), CD63 (antikūnai prieš trombocitų tankiųjų granulių ir lizosomų struktūrinius baltymus) trombocitų aktyvumui vertinti ir antikūnai prieš žmogaus CD14 (monocitų žymuo) (BD Biosciences, JAV). Derinant CD42a ir CD14 žymenis atpažinti trombocitų ir monocitų kompleksai. Agregacinis trombocitų aktyvumas buvo vertinamas pagal PAC-1 (PAC-1/CD42a), o sekretinis aktyvumas pagal CD63 (CD63/CD42a) antikūnus prijungusių trombocitų skaičių. Gauti tyrimų rezultatai išreikšti absoliučiais atvejų skaičiais (kiek tirtų trombocitų prisijungė žymenį) ir procentais (vertinant, kuri dalis tirtų ląstelių prisijungė žymenį). Trombocitų ir monocitų kompleksų kiekis (CD42a/CD14) vertintas absoliučiu skaičiumi bei procentine išraiška visoje monocitų populiacijoje.

Tyrimams naudotas į du vakuuminius mėgintuvėlius su etilendiamintetraacto rūgšties kalio druska (K-EDTA) ir natrio citratu (BD Vacutainer, BD Diagnostics, JK) paimtas veninis kraujas. Tyrimai atlikti ne vėliau nei per 30 minučių po kraujo paėmimo. PAC-1 ir CD63 tyrimams kraujas paruoštas skiedžiant jį buferiniu tirpalu 1:9 santykiu (100 μ l kraujo ir 900 μ l buferinio tirpalo (Cellwash, BD Biosciences, JAV)), o trombocitų ir monocitų kompleksų tyrimams naudotas neskiestas kraujas. PAC-1 nustatyti 50 μ l

paruošto kraujo buvo inkubuojama su 5 μ l atitinkamų antikūnų: fluoresceinizotiocianatu (FITC) PAC-1 (PAC-1 FITC) ir peridininchlorofilo baltymu (PerCP) konjuguotų CD42a (CD42a PerCP). CD63 nustatyti 50 μ l paruošto kraujo buvo inkubuojama su 5 μ l atitinkamų antikūnų: fikoeritrinu (PE) konjuguotų CD63 (CD63 PE) ir PerCP konjuguotų CD42a (CD42a PerCP). Trombocitų ir monocitų kompleksų tyrimams kraujas buvo inkubuojamas su 5 μ l atitinkamų antikūnų: PerCP konjuguotų CD42a (CD42a PerCP), FITC konjuguotų CD45 (CD45 FITC) ir PE konjuguotų CD14 (CD14 PE). Po 20 min. inkubavimo bandiniai fiksuoti 500 μ l specialiu fiksuojančiu tirpalu (CellFix, BD Biosciences, JAV), o bandiniai su CD45/CD14/CD42a – papildomai lizuoti 2 ml specialiu lizuojančiu buferiniu tirpalu (PharmLyse, BD Biosciences, JAV). Galutinis tyrimas atliktas tiriant keturis mėgintuvėlius: su kontroliniais imunoglobulinais, PAC-1/CD42a, CD63/CD42a ir CD45/CD14/CD42a.

3.2.8. Kitų biocheminių tyrimų metodai

Gliukozės koncentracija kraujo serume nustatyta heksokinazės metodu (Architect ci8200, Abbott, JAV). Tyrimo esmė: tiriamo serumo gliukozę, dalyvaujant adenoizino trifosfatui (ATP) ir magnio jonams, fosforilina heksokinazė (HK); iš gliukozės 6-fosfato dehidrogenazės (G-6-PDH) susidaręs gliukozės 6-fosfatas specifiškai oksiduojamas į 6-fosfogliukonata; pastarosios reakcijos metu taip pat vyksta konkurencinė nikotinamido adenino dinukleotido (NAD) redukcija – susidaro redukuotas nikotinamido adenino dinukleotidas (NADH); iš vieno mikromolio gliukozės pasigamina vienas mikromolis NADH, šis sugeria šviesą 340 nm bangos ilgyje, o absorbcijos padidėjimas yra tiesiogiai proporcingas gliukozės koncentracijai. Suaugusiųjų asmenų gliukozės normalios vertės serume buvo 4,2–6,1 mmol/l.

Kreatinino koncentracija nustatyta modifikuotu *Jaffe* metodu (Architect ci8200, Abbott, JAV). Tyrimo esmė: šarminėje terpėje tiriamo serumo kreatininui reaguojant su pikratu, susidaro kreatinino ir pikrato kompleksas, dėl to registruojamas absorbcijos padidėjimas 500 nm bangos ilgyje. Šis yra tiesiogiai proporcingas kreatinino koncentracijai. Suaugusių

asmenų kreatinino normalios vertės buvo 62–115 $\mu\text{mol/l}$ (vyrų) ir 53–97 $\mu\text{mol/l}$ (moterų).

Troponino I (TnI) koncentracija nustatyta dviejų etapų chemiluminescencinės mikrodalelių imunoanalizės (angl. CMIA) metodu (Architect ci8200, Abbott, JAV). Pirmo etapo metu sumaišomas tiriamasis serumas, skiediklis ir troponino I antikūnais padengtos paramagnetinės mikrodalelės. Serumo TnI inkubacijos metu surišamas troponino I antikūnais padengtų mikrodalelių. Antruoju etapu į mišinį pridedama akridinu žymėto antitroponino-I konjugato. Po antro inkubacijos etapo pridedama specialių reakciją sužadinančių tirpalų (*Pre-trigger* ir *Trigger*, Abbott, JAV), dėl to chemiluminescencinė reakcija matuojama santykiniais šviesos vienetais (angl. RLU). Rezultatas RLU vienetais yra tiesiogiai proporcingas TnI koncentracijai, kuri nustatoma iš kalibravimo kreivės. Suaugusiųjų asmenų TnI normalios vertės (99-asis procentilis) buvo $<0,03 \mu\text{g/l}$.

3.3 Statistinė duomenų analizė

Duomenų statistinė analizė atlikta statistinės analizės programa SPSS (versija *PASW Statistics 18*). Buvo vertinamas duomenų išsidėstymo simetriškumas, grupių rezultatai išreikšti vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu. Duomenims palyginti buvo atliekami parametriniai (neporinių modelių Stjudento t-testas, vidurkių palyginimas ANOVA metodu) ir neparametriniai (Mano ir Vitnio U) statistiniai testai. Linijinės priklausomybės tarp kintamųjų laipsniui nustatyti buvo skaičiuojamas Spirmeno koreliacijos koeficientas (r). Koreliacija vertinta kaip silpna (kai $r < 0,3$), vidutinė (kai $0,3 \leq r \leq 0,7$) arba stipri (kai $r > 0,7$). Diagnostinės kintamųjų ypatybės vertintos ROC kreivių metodu. Kintamieji buvo laikomi tinkamais diagnostiniais žymenimis, kai plotas po ROC kreive (AUC) buvo $>0,5$. Tiesinės regresinės analizės modeliai buvo laikomi tinkamais, jei jų determinacijos koeficientas r^2 buvo $\geq 0,25$. Visi statistinės analizės rezultatai buvo laikomi statistiškai reikšmingais, jei p vertė $< 0,05$.

4. REZULTATAI

4.1. Kontrolinės grupės duomenys

Iš viso buvo ištirti 42 santykinai sveiki jauni asmenys (amžiaus vidurkis 22 metai), iš jų 10 (23,8 %) vyrų ir 32 (76,2 %) moterys. Atmetus nukrypusius rezultatus (padidėjusi bendrojo cholesterolio ir (ar) MTL cholesterolio, ir (ar) triacilglicerolių koncentracija, sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija, padidėję uždegimo rodiklių rezultatai), iš grupės pašalinta 11 tiriamųjų. Taigi, išgrynintą kontrolinę grupę sudarė 31 asmuo, tarp kurių buvo 8 (25,8 %) vyrai ir 23 (74,2 %) moterys. Ketvirtoje lentelėje pateikiamas išgrynintos kontrolinės grupės, kuri toliau vadinama kontroline grupe, ir pašalintųjų narių laboratorinių tyrimų rezultatų ir apskaičiuotų indeksų palyginimas.

Toliau vertinant kontrolinės grupės tirtus parametrus pagal lytį, nustatyta, kad statistiškai reikšmingai skyrėsi vyrų ir moterų triacilglicerolių koncentracija ($p=0,025$) ir apskaičiuoti indeksai: triacilglicerolių ir DTL cholesterolio santykis ($p=0,005$), aterogeniškumo indeksas ($p=0,012$), bendrojo cholesterolio ir DTL cholesterolio santykis ($p=0,010$), MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio santykis ($p=0,018$). DTL cholesterolio ir MTL cholesterolio skirtumų reikšmingumas buvo artimas nusistatytai ribai 0,05 (p vertės atitinkamai 0,062 ir 0,081). Pažymėtina, jog kontrolinės grupės moterų lipidų vertės ir apskaičiuoti indeksai buvo palankesni vertinant juos aterosklerozės rizikos požiūriu (mažesnės triacilglicerolių ir MTL cholesterolio bei didesnės DTL cholesterolio koncentracijos, mažesnės apskaičiuotų lipidų indeksų vertės). Penktoje lentelėje pateikiamas laboratorinių tyrimų rezultatų ir apskaičiuotų indeksų palyginimas pagal lytį.

Kontrolinėje grupėje CyPA verčių dviem skirtingais matavimo vienetais ($\mu\text{g/ml}$ ir s/co) tarpusavio ryšys buvo labai stiprus ($r=1,000$, $p=<0,001$). Tačiau, lyginant CyPA su kitomis analitėmis ar apskaičiuotais indeksais, nustatytas tik CyPA ir gliukozės koncentracijos statistiškai patikimas vidutinio

stiprumo ryšys (CyPA $\mu\text{g/ml}$ vienetais $r=0,396$, $p=0,027$; CyPA s/co vienetais atitinkamai $r=0,405$, $p=0,024$).

4 lentelė. Išgrynintos kontrolinės grupės ir iš jos pašalintų narių grupės įverčių palyginimas (vertės nurodytos vidurkiais ir standartiniais nuokrypiais). NR – nereikšminga

Analitė	Išgryninta kontrolinė grupė	Pašalintų narių grupė	p vertė
Tiriamųjų skaičius	31	11	
CyPA, $\mu\text{g/ml}$	3,51 \pm 2,59	2,42 \pm 1,68	NR
CyPA, s/co	1,91 \pm 0,66	1,64 \pm 0,43	NR
Fibrinogenas, g/l	2,85 \pm 0,46	3,24 \pm 0,57	0,028
TRAP, U	123,3 \pm 17,0	122,1 \pm 14,3	NR
vWF, %	97,4 \pm 38,1	95,0 \pm 48,5	NR
TC, mmol/l	4,39 \pm 0,46	5,59 \pm 1,16	<0,001
TG, mmol/l	0,71 \pm 0,27	1,09 \pm 0,61	0,008
DTL-ch, mmol/l	1,55 \pm 0,28	1,39 \pm 0,45	NR
MTL-ch, mmol/l	2,51 \pm 0,42	3,71 \pm 0,77	<0,001
CRB, mg/l	0,43 \pm 0,39	1,44 \pm 1,78	0,004
Gliukozė, mmol/l	4,96 \pm 0,39	5,09 \pm 4,99	NR
TG/DTL-ch	0,48 \pm 0,21	0,87 \pm 0,57	0,002
AI	-0,36 \pm 0,21	-0,13 \pm 0,26	0,005
TC/DTL-ch	2,90 \pm 0,54	4,24 \pm 0,90	<0,001
MTL-ch/DTL-ch	1,68 \pm 0,46	2,84 \pm 0,70	<0,001
MTL-ch/CRB	8,65 \pm 4,08	10,08 \pm 9,59	NR
CRB/MTL-ch	0,17 \pm 0,15	0,42 \pm 0,51	0,017
TC/CRB	15,27 \pm 6,90	15,19 \pm 14,19	NR
CRB/TC	0,10 \pm 0,09	0,28 \pm 0,35	0,009
CRB/DTL-ch	0,29 \pm 0,29	1,24 \pm 1,52	0,002
DTL-ch/CRB	5,49 \pm 2,68	3,90 \pm 3,77	NR
lg[CRB/DTL-ch]	-0,66 \pm 0,31	-0,27 \pm 0,63	0,011

Nustatytos šios lipidų apykaitos žymenų statistiškai patikimos koreliacijos: stiprus teigiamas bendrojo cholesterolio ir MTL cholesterolio ($r=0,817$, $p=<0,001$) verčių, vidutinio stiprumo MTL cholesterolio ir

triacilglicerolių ($r=0,585$, $p=0,001$), bendrojo cholesterolio ir triacilglicerolių ($r=0,512$, $p=0,003$) verčių bei vidutinio stiprumo neigiamas DTL cholesterolio ir triacilglicerolių ($r=-0,450$, $p=0,011$) verčių ryšys.

5 lentelė. Kontrolinės grupės įverčių palyginimas pagal lytį (vertės nurodytos vidurkiais ir standartiniais nuokrypiais). NR – nereikšminga

Kintamoji	Vyrai	Moterys	p vertė
Tiriamųjų skaičius	8	23	
CyPA, $\mu\text{g/ml}$	$3,82\pm 1,83$	$3,41\pm 2,83$	NR
CyPA, s/co	$2,00\pm 0,47$	$1,88\pm 0,72$	NR
Fibrinogenas, g/l	$2,62\pm 0,63$	$2,93\pm 0,37$	NR
TRAP, U	$120,8\pm 17,5$	$124,2\pm 17,1$	NR
vWF, %	$99,8\pm 58,8$	$96,6\pm 29,7$	NR
TC, mmol/l	$4,54\pm 0,52$	$4,34\pm 0,44$	NR
TG, mmol/l	$0,89\pm 0,27$	$0,65\pm 0,24$	0,025
DTL-ch, mmol/l	$1,40\pm 0,24$	$1,61\pm 0,28$	NR
MTL-ch, mmol/l	$2,73\pm 0,44$	$2,44\pm 0,39$	NR
CRB, mg/l	$0,30\pm 0,17$	$0,47\pm 0,43$	NR
Gliukozė, mmol/l	$5,10\pm 0,31$	$4,90\pm 0,41$	NR
TG/DTL-ch	$0,66\pm 0,21$	$0,42\pm 0,19$	0,005
AI	$-0,21\pm 0,18$	$-0,41\pm 0,19$	0,012
TC/DTL-ch	$3,31\pm 0,53$	$2,76\pm 0,48$	0,010
MTL-ch/DTL-ch	$2,01\pm 0,47$	$1,57\pm 0,41$	0,018
MTL-ch/CRB	$10,63\pm 3,97$	$7,96\pm 3,97$	NR
CRB/MTL-ch	$0,11\pm 0,05$	$0,19\pm 0,17$	NR
TC/CRB	$17,74\pm 6,20$	$14,41\pm 14,19$	NR
CRB/TC	$0,07\pm 0,03$	$0,11\pm 0,10$	NR
CRB/DTL-ch	$0,22\pm 0,14$	$0,32\pm 0,33$	NR
DTL-ch/CRB	$5,53\pm 2,18$	$5,48\pm 2,88$	NR
$\lg[\text{CRB/DTL-ch}]$	$-0,70\pm 0,21$	$-0,65\pm 0,33$	NR

CRB vertės koreliavo su fibrinogeno koncentracija ($r=0,562$, $p=0,001$). Kontrolinėje grupėje išsiskyrė gliukozės verčių koreliacijos su lipidų apykaitos žymenimis. Nustatytas statistiškai patikimas teigiamas vidutinio

stiprumo gliukozės ir triacilglicerolių ($r=0,541$, $p=0,002$), neigiamas vidutinio stiprumo gliukozės ir DTL cholesterolio ($r=-0,416$, $p=0,020$) ir teigiamas silpnas gliukozės ir MTL cholesterolio ($r=0,374$, $p=0,038$) verčių ryšys. Vertinant apskaičiuotų indeksų santykį su kitomis analizėmis, nustatytas TG/DTL-ch santykio, aterogeniškumo indekso, TC/DTL-ch santykio ir MTL-ch/DTL-ch santykio vidutinio stiprumo statistiškai patikimas ryšys su gliukozės koncentracija (r buvo $0,434$ ir $0,585$ ribose, o p buvo $\leq 0,015$).

4.2. Rizikos grupės duomenys

Iš viso ištirta 160 vyrų (40–54 metų amžiaus; vidurkis 48 metai, standartinis nuokrypis 4 metai). Tirtų laboratorinių tyrimų rezultatų ir apskaičiuotų lipidų indeksų verčių priklausomybės nuo amžiaus nenustatyta. Vilebrando faktoriaus aktyvumo priklausomybės nuo amžiaus statistinis patikimumas buvo ribinis ($p=0,050$).

4.2.1. Rizikos grupės vertinimas pagal CyPA rezultatus

CyPA rezultatai buvo grupuojami į nulinius (vertės $\mu\text{g/ml}$ buvo lygios nuliui) ir teigiamus (vertės $\mu\text{g/ml}$ buvo didesnės už nulį). Iš viso rizikos grupėje nulinių CyPA rezultatų buvo 76 (47,5 %), o teigiamų – 84 (52,5 %). Esminių nagrinėtų laboratorinių tyrimų rezultatų ar apskaičiuojamų indeksų skirtumų tarp grupių nenustatyta, išskyrus CD42a/CD14 % ir CD42a/CD14 įvykių skaičiaus skirtumus. CD42a/CD14 % vidurkis nulinėje CyPA verčių grupėje buvo $7,92 (\pm 2,11)$, o teigiamų CyPA verčių grupėje – atitinkamai $9,06 (\pm 2,90)$ ($p=0,006$). CD42a/CD14 įvykių skaičiaus vidurkiai grupėse buvo atitinkamai $527 (\pm 201)$ ir $635 (\pm 264)$ ($p=0,004$). Dėl tokio CyPA rezultatų skirstymo analizės vertės s/co vienetais skyrėsi statistiškai patikimai: nulinių CyPA vidurkis buvo $0,95 s/co (\pm 0,04)$, o teigiamų – $1,13 s/co (\pm 0,11)$ ($p<0,001$). Rizikos grupės rezultatai 6 lentelėje palyginami su kontrolinės grupės rezultatais. Taip pat pateikiamas ir dviejų grupių palyginimas pašalinus lygias nuliui CyPA vertes $\mu\text{g/ml}$. Rizikos grupės trombocitų, jų indeksų ir funkcijas

atspindinčių tėkmės citometrijos parametrų baziniai duomenys nurodyti 7 lentelėje.

6 lentelė. Rizikos ir kontrolinės grupių įverčių palyginimas (vertės nurodytos vidurkiais ir standartiniais nuokrypiais). NR – nereikšminga

Kintamoji	Pilnų grupių palyginimas			Grupių palyginimas, pašalinus lygias nuliui CyPA vertes		
	Rizikos gr. (n=160)	Kontrolinė gr. (n=31)	p	Rizikos gr. (n=84)	Kontrolinė gr. (n=28)	p
CyPA, µg/ml	0,56±0,78	3,51±2,59	<0,001	1,07±0,78	3,89±2,43	<0,001
CyPA, s/co	1,04±0,12	1,91±0,66	<0,001	1,13±0,11	2,01±0,61	<0,001
Fibrinogenas, g/l	3,78±0,74	2,85±0,46	<0,001	3,85±0,83	2,90±0,41	<0,001
TRAP, U	123,4±20,0	123,3±17,0	NR	125,8±20,2	124,6±17,1	NR
vWF, %	123,6±41,2	97,4±38,1	<0,001	122,9±40,8	100,0±38,3	0,010
TC, mmol/l	6,45±1,31	4,39±0,46	<0,001	6,38±1,31	4,43±0,46	<0,001
TG, mmol/l	2,52±1,86	0,71±0,27	<0,001	2,53±1,92	0,71±0,27	<0,001
DTL-ch, mmol/l	1,09±0,25	1,55±0,28	<0,001	1,07±0,23	1,55±0,28	<0,001
MTL-ch, mmol/l	4,20±1,12	2,51±0,42	<0,001	1,13±1,00	2,56±0,38	<0,001
CRB, mg/l	3,35±3,90	0,43±0,39	<0,001	3,52±4,83	0,45±0,40	0,001
Gliukozė, mmol/l	5,67±0,48	4,96±0,39	<0,001	5,68±0,50	4,97±0,39	<0,001
TG/DTL-ch	2,57±2,35	0,48±0,21	<0,001	2,54±2,23	0,48±0,21	<0,001
AI	0,30±0,30	-0,36±0,21	<0,001	0,30±0,28	-0,36±0,20	<0,001
TC/DTL-ch	6,17±1,66	2,90±0,54	<0,001	6,18±1,74	2,94±0,51	<0,001
MTL-ch/DTL-ch	3,99±1,17	1,68±0,46	<0,001	3,99±1,18	1,72±0,44	<0,001
MTL-ch/CRB	2,72±2,96	8,65±4,08	<0,001	3,01±3,31	8,67±4,18	<0,001
CRB/MTL-ch	0,85±0,98	0,17±0,15	<0,001	0,89±1,18	0,17±0,16	0,002
TC/CRB	4,13±4,25	15,27±6,90	<0,001	4,57±4,79	15,14±7,12	<0,001
CRB/TC	0,54±0,65	0,10±0,09	<0,001	0,57±0,81	0,10±0,09	0,003
DTL-ch/CRB	0,70±0,69	5,49±2,68	<0,001	0,78±0,77	5,38±2,73	<0,001
CRB/DTL-ch	3,31±4,56	0,29±0,29	<0,001	3,57±5,80	0,31±0,31	0,004
lg[CRB/DTL-ch]	0,33±0,40	-0,66±0,30	<0,001	0,30±0,44	-0,65±0,31	<0,001

7 lentelė. Rizikos ir kontrolinės grupių įverčių palyginimas (vertės nurodytos vidurkiais ir standartiniais nuokrypiais)

Kintamoji	Pilna grupė (n=160)	Grupė be nulinių CyPA verčių (n=84)	p
PLT, $\times 10^9/l$	217,6 \pm 43,1	220,0 \pm 45,1	NR
MPV, fl	10,6 \pm 0,7	10,4 \pm 0,9	NR
Pct, %	0,23 \pm 0,04	0,23 \pm 0,04	NR
PDW, %	12,4 \pm 1,7	12,2 \pm 1,9	NR
P-LCR, %	29,2 \pm 6,1	28,2 \pm 7,2	NR
PAC-1/CD42a, %	0,16 \pm 0,13	0,15 \pm 0,09	NR
PAC-1/CD42a, sk.	46 \pm 38	45 \pm 28	NR
CD42a sk. (grupėje su PAC-1)	826 \pm 118	829 \pm 115	NR
PAC-1 sk.	46 \pm 19	45 \pm 19	NR
CD63/CD42a, %	0,20 \pm 0,15	0,22 \pm 0,18	NR
CD63/CD42a, sk.	58 \pm 44	65 \pm 52	NR
CD42a sk. (grupėje su CD63)	788 \pm 113	801 \pm 116	NR
CD63 sk.	-69 \pm 43	-66 \pm 48	NR
CD42a/CD14, %	7,92 \pm 2,11	9,06 \pm 2,90	0,006
CD42a/CD14, sk.	527 \pm 201	635 \pm 264	0,004
CD42a sk. (grupėje su CD14)	2735 \pm 1008	2668 \pm 836	NR
CD14, sk.	6602 \pm 1527	7015 \pm 2036	NR
CD14, %	6,60 \pm 1,53	6,96 \pm 2,04	NR

4.2.2. Rizikos grupės CRB rezultatų skirstymas pagal kategorijas

Siekiant tiksliai įvertinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką, CRB vertės buvo skirstomos į keturias kategorijas. Pirmoji rezultatų kategorija buvo <1,0 mg/l CRB rezultatai (n=26, 16,3 %). Tik tokie rezultatai buvo laikomi atitinkančiais rekomenduojamas normos ribas (laboratorijos normalios vertės <5,0 mg/l), o širdies ir kraujagyslių ligų rizika minimali (maža). Antrosios kategorijos CRB rezultatai svyravo tarp 1,0 mg/l ir 3,0 mg/l (n=68, 42,5 %). Šios kategorijos vertės atitiko vidutinio lygmens riziką sirgti širdies ir kraujagyslių ligomis. Trečioji CRB rezultatų kategorija apėmė CRB vertes tarp 3,0 mg/l ir 5,0 mg/l (n=38, 23,8 %). Tai atitiko padidėjusią (didelę) širdies ir kraujagyslių

ligų riziką. Į paskutinę, ketvirtąją, CRB rezultatų grupę pateko didesnės nei 5,0 mg/l vertės (n=28, 17,5 %), o rizika buvo vertinama kaip labai didelė.

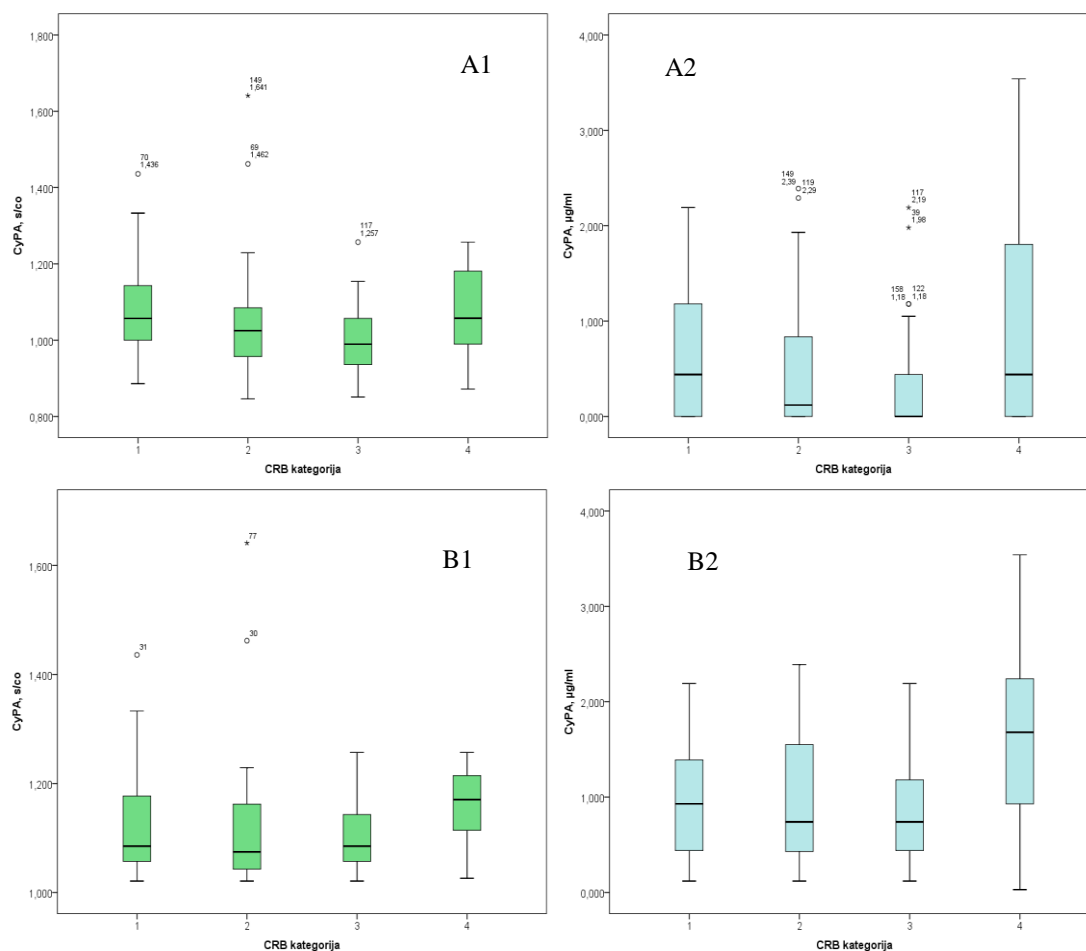
Taikant ANOVA modelį buvo palyginti laboratorinių tyrimų rezultatų vidurkiai, jų priklausomybė nuo CRB kategorijos. Tarp skirtingų CRB grupių statistiškai reikšmingai skyrėsi CyPA vidurkiai ir $\mu\text{g/ml}$, ir s/co vienetais (p vertės atitinkamai 0,004 ir 0,018), tačiau vidurkių išsidėstymas nebuvo tiesinis (tiesiškumo p vertės atitinkamai 0,307 ir 0,549). Mažiausias CyPA vidurkis buvo tiriamųjų su 3,0–5,0 mg/l CRB koncentracija grupėje ($0,30\pm 0,56$ $\mu\text{g/ml}$ arba $1,00\pm 0,09$ s/co), o kitų grupių didesni ir panašūs. Pavyzdžiui, tiriamųjų su $<1,0$ mg/l CRB koncentracija CyPA vidurkiai buvo $0,69\pm 0,69$ $\mu\text{g/ml}$ arba $1,08\pm 0,13$ s/co. Iš grupės pašalinus lygias nuliui CyPA vertes $\mu\text{g/ml}$, statistiškai reikšmingo CyPA vidurkių s/co vienetais skirtumo tarp CRB kategorijų neliko (p=0,463). Skyrėsi tik CyPA vidurkiai $\mu\text{g/ml}$ vienetais (p=0,004), o tiesiškumas šį kartą buvo statistiškai patikimas (p=0,005). 5 paveiksle pateikiamas grafinis CyPA verčių pokytis skirtingose CRB kategorijose.

Vertinant visos rizikos grupės (n=160) kitus žymenis, nustatytas statistiškai reikšmingas fibrinogeno (p<0,001) ir vWF (p=0,005) vidurkių skirtumas tarp CRB grupių, o jų vidurkiai buvo išsidėstę tiesiškai (tiesiškumo p vertės buvo atitinkamai <0,001 ir 0,007). Fibrinogeno vertės didėjo nuo $3,50\pm 0,53$ g/l iki $4,37\pm 0,70$ g/l, o vWF – nuo $117,8\pm 34,4$ % iki $139,5\pm 52,3$ %. Lipidų apykaitos žymenų, bendrojo kraujo tyrimo parametrų ir daugelio trombocitų tėkmės citometrijos tyrimų rezultatų priklausomybės nuo CRB kategorijos nenustatyta. Didėjo tik tėkmės citometrijos tyrimų, kuriuose buvo naudojami CD63 ir CD42a antigenai, CD42a registruotų įvykių skaičius (nuo 783 ± 105 iki 840 ± 137 ; p=0,040), tačiau tiesiškumo statistinis patikimumas nebuvo patenkintas (tiesiškumo p=0,253).

Pašalinus lygias nuliui CyPA vertes $\mu\text{g/ml}$ (grupėje n=84), fibrinogeno vidurkių skirtumai tarp CRB grupių išliko statistiškai patikimi. Vertės didėjo nuo $3,47\pm 0,50$ g/l iki $4,52\pm 0,84$ g/l (skirtumo p<0,001, tiesiškumo p<0,001). Vilebrando faktoriaus vidurkių statistinis patikimumas buvo kiek

prastesnis, tačiau vis dar tenkino nusistatytas sąlygas (skirtumo $p=0,048$, tiesiškumo $p=0,036$). Išsiskyrė 3,0–5,0 mg/l CRB grupės vWF įverčiai, kurie buvo gerokai didesni nei kitose grupėse (145,2±52,7 % palyginus su >5,0 mg/l CRB grupe 134,7±45,1 %). Šioje grupėje taip pat nenustatyta lipidų apykaitos žymenų, bendrojo kraujo tyrimo parametrų ir trombocitų tėkmės citometrijos tyrimų rezultatų priklausomybės nuo CRB kategorijos. Išnyko ir ankstesnė CD42a registruojamų įvykių skaičiaus priklausomybė.

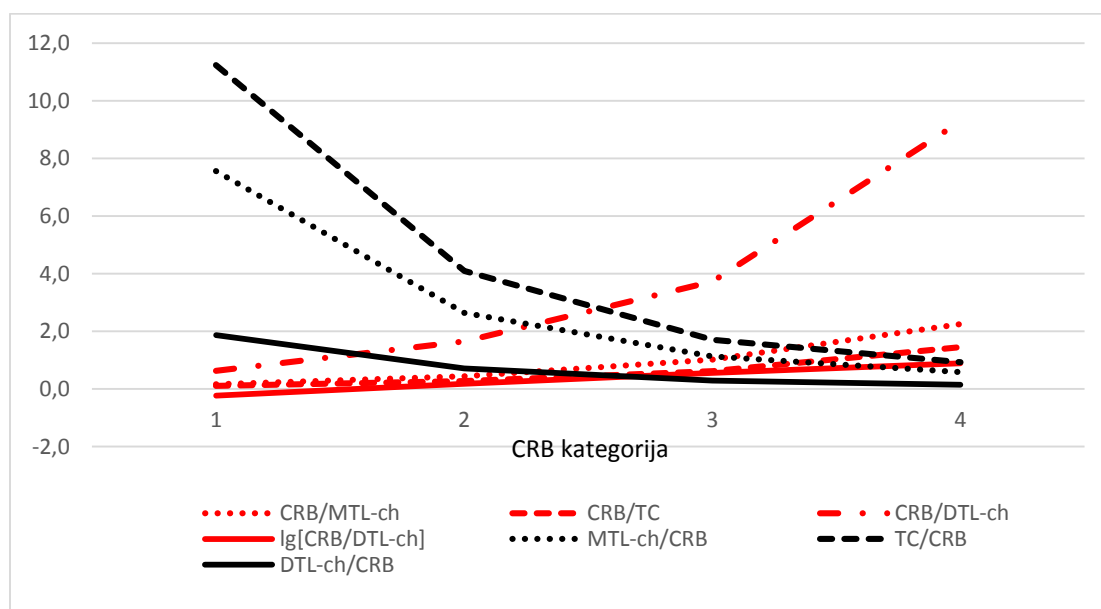
5 pav. CyPA verčių priklausomybės nuo CRB rezultatų kategorijos. A1 ir A2 – visa rizikos grupė (n=160). B1 ir B2 – grupė, iš kurios pašalintos lygios nuliui CyPA vertės µg/ml



Atskirai derėtų paminėti apskaičiuojamų indeksų priklausomybę nuo CRB kategorijos. Lipidų apykaitos rodiklių santykiai ir aterogeniškumo

indeksas nesikeitė didėjant CRB koncentracijai. Nuo CRB kategorijos priklausė apskaičiuojami lipidų apykaitos žymenų ir CRB santykiai. Priklausomai nuo CRB vietos santykio skaičiavimo formulėje (vardiklyje ar skaitiklyje) skyrėsi gautos skaitinės vertės ir jų pokyčio kryptys. Taigi, vertinti iš viso septyni rodikliai: MTL cholesterolio ir CRB santykis, CRB ir MTL cholesterolio santykis, bendrojo cholesterolio ir CRB santykis, CRB ir bendrojo cholesterolio santykis, CRB ir DTL cholesterolio santykis, DTL cholesterolio ir CRB santykis bei pastarojo santykio dešimtainis logaritmas ($\lg[\text{DTL-ch/CRB}]$). Kadangi formulėse naudotos CRB vertės, santykių verčių kitimai priklausomai nuo CRB kategorijos buvo akivaizdūs, nulemti matematinių išraiškų, o visų nagrinėtų rodiklių skirtumo bei tiesiškumo p vertės buvo $<0,001$. Grafinis šių pokyčių vaizdas pateikiamas 6 paveiksle.

6 pav. Septynių apskaičiuojamų rodiklių, kai santykiui skaičiuoti naudojamos TC, MTL-ch, DTL-ch ir CRB vertės (Y ašyje pateikiamos absoliučios jų vertės), priklausomybė nuo CRB rezultatų kategorijos (X ašyje)



Taikant įprastą literatūroje aprašytą CRB skirstymo į grupes modelį, kuris skiriasi nuo pirmiau aprašytojo, nes turi viena kategorija mažiau (nebuvo 5,0 mg/l ribos), gauti panašūs rezultatai. Fibrinogeno ir vWF vertės

didėjo priklausomai nuo CRB kategorijos, tačiau CyPA vidurkių skirtumai abiem vienetais tapo statistiškai nereikšmingi. Atsirado nauja TRAP agregacijos rezultatų tiesinė priklausomybė – rezultatai didėjo statistiškai patikimai (skirtumo $p=0,041$, tiesiškumo $p=0,012$).

4.2.3. Koreliacijos rizikos grupėje

Vertinant visos rizikos grupės ($n=160$) kintamųjų tarpusavio ryšius, lipidų apykaitos žymenų (TC, TG, DTL-ch ir MTL-ch) koreliacijos buvo tokios, kokių ir tikėtasi: TC koreliacija su kitomis lipidų frakcijomis buvo vidutinio stiprumo arba stipri (su TG $r=0,413$; su MTL-ch $r=0,808$), o statistinio patikimumo lygmuo buvo labai aukštas ($p<0,001$); nustatyta reikšminga neigiama DTL-ch sąsaja su triacilgliceroliais ($r=-0,333$; $p<0,001$). DTL-ch koreliacija su TC ir MTL-ch buvo silpna, tačiau statistiškai patikima (atitinkamai $r=0,207$, $p=0,009$ ir $r=0,246$, $p=0,002$).

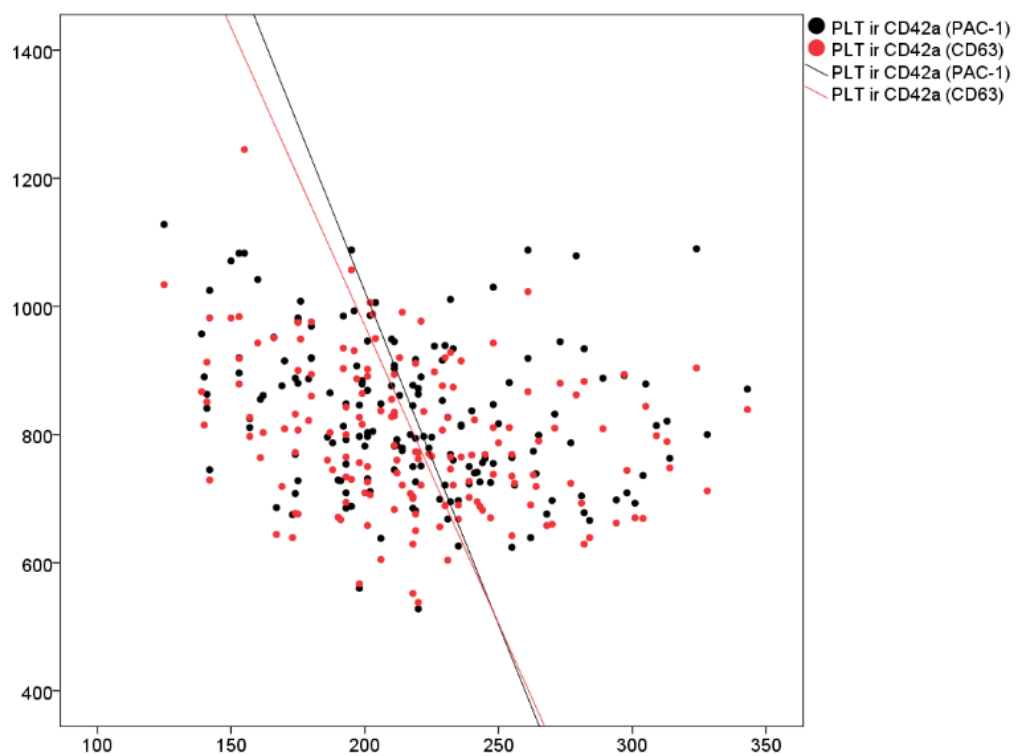
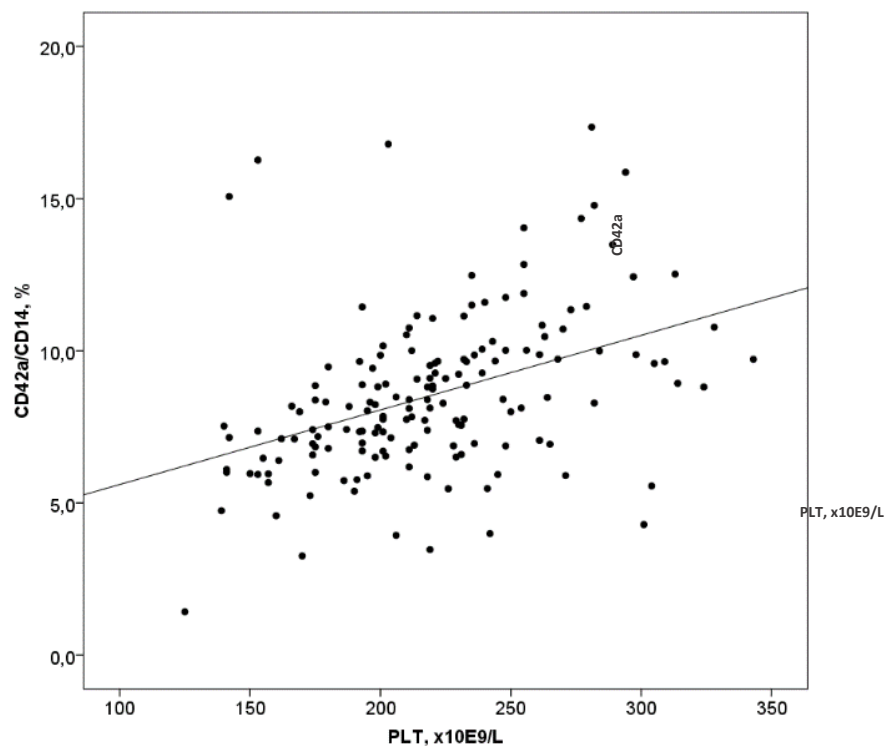
Rizikos grupėje uždegimo žymenys buvo statistiškai reikšmingai susiję tarpusavyje: CRB koreliacija su fibrinogeno vertėmis buvo vidutinio stiprumo ($r=0,471$; $p<0,001$), o su vWF – silpna ($r=0,224$; $p=0,004$); vWF sąsaja su fibrinogenu buvo silpna ir teigiama ($r=0,229$; $p=0,004$). Be to, buvo rasta vWF ir fibrinogeno teigiama arba neigiama (priklausomai nuo CRB padėties formulėje) koreliacija su lipidų apykaitos žymenų ir CRB santykiais. vWF atveju Spirmeno koeficientai buvo 0,217 ir 0,247 ribose (su minuso ženklu ar be jo), o p vertės buvo $\leq 0,006$. Fibrinogeno atveju ryšio stiprumas buvo vidutinio lygmens – r buvo 0,438 ir 0,465 ribose (su minuso ženklu ar be jo), o p vertės visais atvejais buvo $<0,001$.

Trombocitų skaičius statistiškai patikimai koreliavo su TRAP agregacijos rezultatais ($r=0,158$; $p=0,045$). PLT sąsaja su apskaičiuojamais bendrojo kraujo tyrimo trombocitų indeksais buvo statistiškai patikimai neigiama: MPV ($r=-0,379$; $p<0,001$), PDW ($r=-0,416$; $p<0,001$) ir P-LCR ($r=-0,387$; $p<0,001$). Vertinant trombocitų skaičių ir tėkmės citometrijos parametrus, nustatyta statistiškai patikima teigiama PLT koreliacija su CD42a/CD14 % ($r=0,479$; $p<0,001$), CD14 % ($r=0,185$; $p=0,019$), tačiau neigiama su CD42a

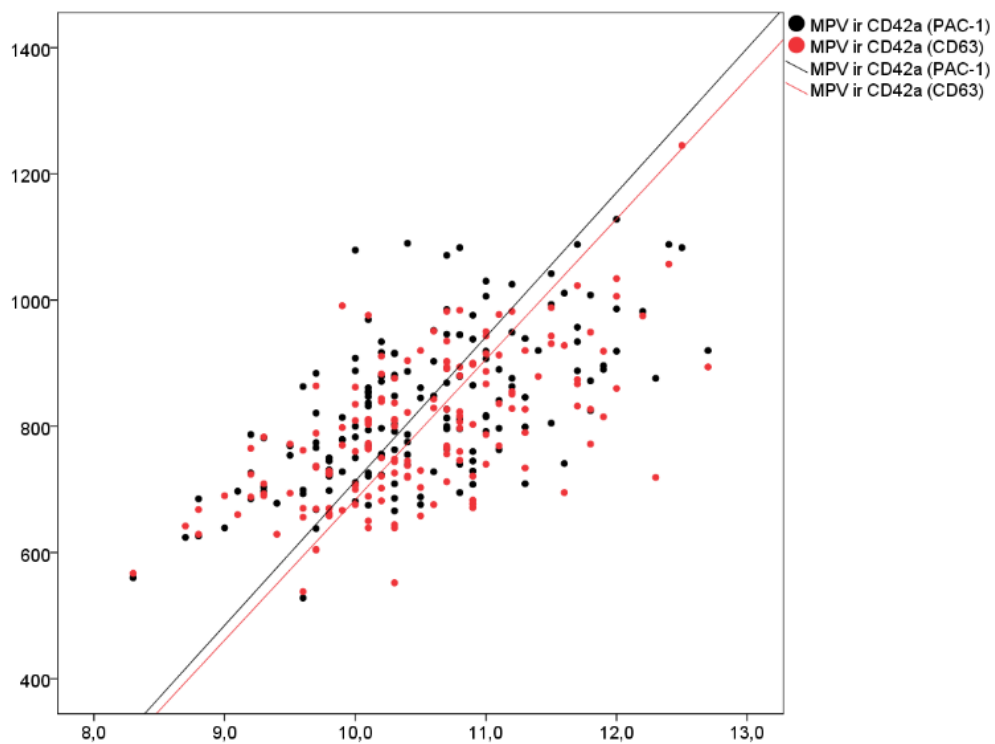
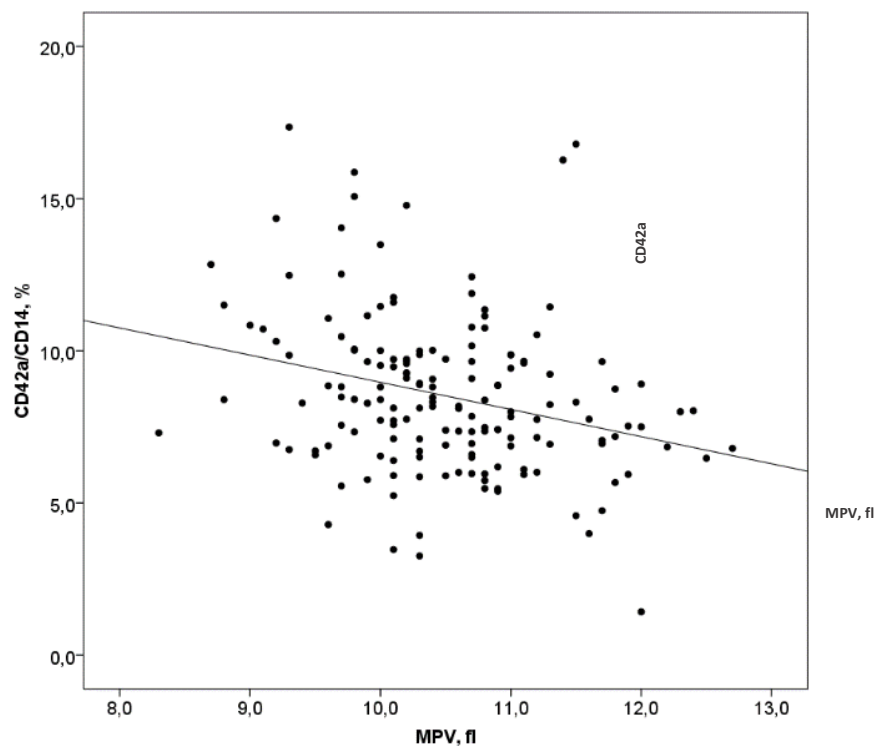
registruojamų įvykių skaičiumi ($r=-0,290$; $p<0,001$) tame pačiame mėgintuvėlyje, kuriame tirtas ir CD14 antigenas (7 pav.). Trombocitų skaičiaus sąsaja su CD42a registruojamų įvykių skaičiumi buvo taip pat neigiama ir kituose tėkmės citometrijos tyrimo etapuose, kai žymėjimui buvo naudojami kitų antigenų deriniai: PAC-1 su CD42a ($r=-0,287$; $p<0,001$) ir CD63 su CD42a ($r=-0,276$; $p<0,001$). Atitinkamai gautas neigiamas PLT ryšys su CD63/CD42a % ($r=-0,177$; $p=0,025$). Kaip ir tikėtasi, trombokrito ryšys su trombocitų skaičiumi buvo labai stiprus ($r=0,911$; $p<0,001$). Tačiau vertinant Pct atskirai, stebėtos tik analogiškos trombocitų skaičiaus sąsajų su CD42a/CD14 koreliacijos.

Vidutinis trombocitų tūris taip pat statistiškai patikimai koreliavo su TRAP agregacijos rezultatais ($r=0,173$; $p=0,029$), o sąsaja su kitais trombocitų indeksais buvo statistiškai patikimai teigiama: PDW ($r=0,964$; $p<0,001$) ir P-LCR ($r=0,994$; $p<0,001$). MPV koreliacija su CD42a registruojamų įvykių skaičiumi visuose trijuose tėkmės citometrijos tyrimo etapuose buvo statistiškai patikimai teigiama (atitinkamai $r=0,605$, $p<0,001$; $r=0,609$, $p<0,001$ ir $r=0,243$; $p=0,002$). MPV ryšys su kitais trombocitų aktyvumą atspindinčiais žymenimis taip pat buvo teigiamas: su PAC-1 ($r=0,200$; $p=0,011$), o su CD63/CD42a % ($r=0,195$; $p=0,013$). Neigiamas ryšys rastas su CD14 antigenu ar jo deriniu su CD42a: atitinkamai su CD42a/CD14 % ($r=-0,281$; $p<0,001$), su CD42a/CD14 registruojamų įvykių skaičiumi ($r=-0,327$; $p<0,001$), o su CD14 skaičiumi ($r=-0,198$; $p<0,012$) ar CD14 % ($r=-0,186$; $p<0,019$) (8 pav.). Labai panašios statistiškai reikšmingos koreliacijos nustatytos tarp kitų dviejų aktualių trombocitų indeksų (PDW ir P-LCR) ir pirmiau aptartų parametru: teigiama sąsaja su CD42a, tačiau neigiama su CD14.

7 pav. CD42a/CD14 ir CD42a verčių išsibarstymas priklausomai nuo PLT. PLT ir CD42a/CD14 $r^2=0,171$; PLT ir CD42a (PAC-1) $r^2=0,064$; PLT ir CD42a (CD63) $r^2=0,077$; visų $p \leq 0,001$



8 pav. CD42a/CD14 ir CD42a verčių išsibarstymas priklausomai nuo MPV. MPV ir CD42a/CD14 $r^2=0,078$; MPV ir CD42a (PAC-1) $r^2=0,388$; MPV ir CD42a (CD63) $r^2=0,394$; visų $p<0,001$



Statistiškai reikšmingos kitos trombocitų funkcijas tėkmės citometrijos metodu apibūdinančios koreliacijos tarp trijų tyrimų grupių apibendrinamos 8 lentelėje. Joje nepateikiamos tų skirtingų tyrimų grupių vidinės sąsajos. PAC-1 su CD42a antigenų grupėje statistiškai patikimai koreliavo PAC-1 su CD42a ($r=0,277$; $p<0,001$) ir PAC-1 su PAC-1/CD42a % ($r=0,554$; $p<0,001$). CD63 su CD42a grupėje atitinkamai patikimos koreliacijos buvo tarp CD63 ir CD42a ($r=-0,268$; $p=0,001$), tarp CD63 ir CD63/CD42a % ($r=0,531$; $p<0,001$) ir tarp CD42a ir CD63/CD42a % ($r=0,185$; $p=0,019$). O štai CD42a su CD14 grupėje sąsajos buvo tokios: CD14 koreliavo su CD42a/CD14 registruojamų įvykių skaičiumi ($r=0,668$; $p<0,001$), o CD42a koreliacija su CD42a/CD14 % ir CD42a/CD14 registruojamų įvykių skaičiumi buvo neigiama (atitinkamai $r=-0,334$, $p<0,001$ ir $r=-0,270$; $p=0,001$).

8 lentelė. Trijų skirtingų tėkmės citometrijos tyrimų grupių statistiškai reikšmingos koreliacijos. NR – koreliacija nereikšminga arba jos nėra

Tyrimų grupė	PAC-1 su CD42a				
	Parametras	PAC-1 sk.	CD42a sk.	PAC-1/CD42a %	PAC-1/CD42a sk.
CD63 su CD42a	CD63 sk.	$r=0,439$; $p<0,001$	NR	$r=0,243$; $p=0,002$	$r=0,243$; $p=0,002$
	CD42a sk.	$r=0,193$; $p=0,014$	$r=0,878$; $p<0,001$	NR	NR
	CD63/CD42a %	$r=0,331$; $p<0,001$	$r=0,310$; $p<0,001$	$r=0,336$; $p<0,001$	$r=0,335$; $p<0,001$
	CD63/CD42a sk.	$r=0,329$; $p<0,001$	$r=0,315$; $p<0,001$	$r=0,338$; $p<0,001$	$r=0,338$; $p<0,001$
CD42a su CD14	CD42a sk.	$r=0,425$; $p<0,001$	$r=0,475$; $p<0,001$	NR	NR
	CD14 sk.	NR	NR	NR	NR
	CD42a/CD14 %	$r=-0,243$; $p=0,002$	NR	NR	NR
	CD42a/CD14 sk.	$r=-0,203$; $p=0,010$	NR	NR	NR

Trombocitų funkcijų ryšius patvirtina agregacijos su TRAP agonistu ir tėkmės citometrijos rezultatų sąsaja: dviejose skirtingose tyrimų grupėse (su PAC-1 ir su CD63, bet ne su CD14) nustatyta statistiškai patikima, nors ir silpna, CD42a koreliacija su TRAP (atitinkamai $r=0,174$, $p=0,028$ ir $r=0,182$, $p=0,021$). Be to, TRAP agregacijos rezultatai koreliavo su trombocitų skaičiumi bei tokiais trombocitų indeksais kaip MPV (žr. aukščiau), Pct ($r=0,242$; $p=0,002$) ir P-LCR ($r=0,164$; $p=0,039$).

Rizikos grupėje nustatyta įvairių sąsajų tarp uždegimo ir trombocitų žymenų, pavyzdžiui, silpna teigiama CRB koreliacija su TRAP agregacijos rezultatais ($r=0,166$; $p=0,036$). Panaši silpna teigiama arba neigiama (priklausomai nuo CRB padėties formulėje) koreliacija su lipidų apykaitos žymenų ir CRB santykiais: Spirmeno koeficientai buvo $0,168$ ir $0,194$ ribose (su minuso ženklu ar be jo), o p vertės buvo $\leq 0,034$. Be to, CRB koreliavo su CD42a/CD14 % ($r=-0,191$; $p=0,015$) ir CD42a/CD14 registruojamų įvykių skaičiumi ($r=-0,174$; $p=0,028$). vWF koreliavo su TRAP agregacijos rezultatais ($r=-0,203$; $p=0,010$), Pct ($r=-0,156$; $p=0,036$) ir CD42a/CD14 % ($r=-0,208$; $p=0,008$). Fibrinogeno vertės koreliavo su PLT ($r=0,192$; $p=0,015$) ir Pct ($r=0,191$; $p=0,015$). Vertinant įvairių lipidų apykaitos žymenų ir CRB santykių ryšius su tėkmės citometrijos rezultatais, nustatyta tik jų koreliacija su CD42a ir CD14 grupės parametrais. Tik teigiamas arba neigiamas ryšys su CD42a/CD14 % arba CD42a/CD14 registruojamų įvykių skaičiais buvo priešingas nei su TRAP agregacijos rezultatais – Spirmeno koeficientai buvo $0,190$ ir $0,236$ ribose (su minuso ženklu ar be jo, priklausomai nuo CRB vietos santykio formulėje), o p vertės buvo $\leq 0,016$. Kitų biocheminių tyrimų rezultatų koreliacijos:

- Gliukozės koncentracija statistiškai patikimai koreliavo su DTL cholesteroliu ($r=0,164$; $p=0,038$), PLT ($r=-0,181$; $p=0,022$), Pct ($r=-0,176$; $p=0,026$), CD42a/CD14 % ($r=-0,199$; $p=0,012$), CD42a/CD14 įvykių skaičiumi ($r=-0,193$; $p=0,014$) ir su CD42a (grupėje su CD14) ($r=0,177$; $p=0,025$). Stebėtas ir silpnas neigiamas gliukozės koncentracijos ir bendrojo cholesterolio santykio su DTL cholesteroliu ryšys ($r=-0,162$; $p=0,041$).

- Bendrojo cholesterolio koncentracija koreliavo su CD42a/CD14 % ($r=0,157$, $p=0,047$).
- MTL-ch koreliavo su PLT ($r=0,223$; $p=0,005$), CD42a/CD14 % ($r=0,165$, $p=0,038$).
- MTL-ch/DTL-ch santykis koreliavo su PLT ($r=0,196$; $p=0,013$), Pct ($r=0,199$; $p=0,012$) ir CD42a (grupėje su CD14) ($r=-0,168$; $p=0,034$).

Ciklofilino A koreliacijų su nagrinėtais laboratorinių tyrimų rezultatais ar jų santykiais nebuvo daug. CyPA $\mu\text{g/ml}$ vienetais koreliavo su CD42a/CD14 įvykių skaičiumi ($r=0,158$, $p=0,046$), CyPA s/co vienetais – su CD42a/CD14 % ($r=0,175$, $p=0,027$) ir CD42a/CD14 įvykių skaičiumi ($r=0,202$, $p=0,010$).

Iš rizikos grupės pašalinus lygias nuliui CyPA vertes $\mu\text{g/ml}$ vienetais, ciklofilino A koreliacijos išnyko. Taip pat neliko labai svarbių ryšių tarp TC, MTL-ch ir CD42a/CD14 %, gliukozės ir TC/DTL-ch santykio bei DTL-ch. vWF daugiau nekoreliavo su fibrinogenu ir CRB, o TRAP agregacija su CRB. Tačiau buvo užfiksuota svarbi nauja trombocitų indeksų (PDW ir P-LCR) sąsaja su lipidų ir CRB santykiais, kuri buvo teigiama arba neigiama – Spirmeno koeficientai buvo 0,218 ir 0,233 ribose (su minuso ženklu ar be jo, priklausomai nuo CRB vietos santykio formulėje), o p vertės buvo $\leq 0,046$. Taip pat atsirado nauja neigiama MTL-ch/DTL-ch santykio koreliacija su dviejų skirtingų tėkmės citometrijos tyrimų grupių CD42a registruojamų įvykių skaičiais: CD42a (grupėje su PAC-1) $r=-0,250$, $p=0,022$, o CD42a (grupėje su CD63) $r=-0,279$, $p=0,010$. O tėkmės citometrijos tyrimų grupėje su CD14 pastarojo santykio koreliacijų su CD42a neliko.

4.2.4. Rizikos grupės nukrypusių laboratorinių tyrimų rezultatų vertinimas

Toliau rizikos grupės rezultatai buvo vertinami atsižvelgiant į pavienių laboratorinių tyrimų rezultatų nukrypimus nuo normos. Kiekvienas nukrypimas buvo vertinamas kaip atskiras širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnys. Parametrai buvo įvertinti pagal Laboratorinės medicinos centro patvirtintas laboratorinių tyrimų rekomenduojamas normos vertes, sugrupuoti į

grupės (norma ir patologija), o gautų dviejų grupių kitų laboratorinių tyrimų rezultatai ir tiriamųjų amžius atitinkamai buvo palyginti taikant ANOVA statistinį metodą.

CRB vertinimas aptartas ankstesniame 4.2.2 skyriuje, todėl toliau pateikiama tik fibrinogeno, agregacijos su TRAP agonistu, vWF, lipidų, gliukozės ir MPV nukrypusių rezultatų analizė. Atsižvelgiama į metabolinio sindromo biocheminius žymenis, taip pat rizikos grupės asmenų, patiriančių stresą, nerimo sutrikimų buvimo faktą.

4.2.4.1. Fibrinogenas

Rizikos grupės patologiinių fibrinogeno rezultatų grupėje (n=57) egzistavo statistiškai patikima vWF priklausomybė nuo amžiaus (r=0,313; p=0,018). Statistiškai patikimi patologiinių fibrinogeno koncentracijų grupės rezultatų skirtumai pateikiami 9 lentelėje.

9 lentelė. Rizikos grupės kintamųjų vidurkių palyginimas atsižvelgiant į fibrinogeno rezultatų nukrypimus nuo normos ribų (vertės nurodytos vidurkiais ir standartiniais nuokrypiais)

Kintamoji	Norma	Patologija	p
Fibrinogenas, g/l	2–4 (n=103)	>4 (n=57, 35,6 %)	
Amžius, m.	47,3±4,2	48,7±3,5	0,043
CRB, mg/l	2,18±1,66	5,47±5,57	<0,001
Pct, %	0,22±0,04	0,24±0,04	0,047*
vWF, %	117,7±37,7	134,2±45,4	0,015
MTL-ch/CRB	3,27±3,22	1,72±2,10	0,001
CRB/MTL-ch	0,56±0,47	1,37±1,37	<0,001
TC/CRB	5,03±4,63	2,52±2,86	<0,001
CRB/TC	0,34±0,26	0,89±0,94	<0,001
DTL-ch/CRB	0,86±0,75	0,43±0,44	<0,001
CRB/DTL-ch	2,11±1,65	5,49±6,82	<0,001
lg[CRB/DTL-ch]	0,20±0,34	0,55±0,40	<0,001
* – PLT vidurkių skirtumo p vertė buvo artima 0,05 (0,073).			

CyPA rezultatai abiem matavimo vienetais ($\mu\text{g/ml}$ ir s/co) koreliavo su MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio santykiu (atitinkamai $r=0,296$, $p=0,026$ ir $r=0,303$, $p=0,022$), o CyPA s/co vienetais koreliavo su MTL cholesterolio koncentracija ($r=0,263$, $p=0,048$).

Reikšmingos kitų rizikos veiksnių atžvilgiu koreliacijos buvo fibrinogeno su MTL-ch ($r=0,280$, $p=0,035$), CRB ($r=0,319$, $p=0,016$), TC/DTL-ch santykiu ($r=0,442$, $p=0,001$) ir MTL-ch/DTL-ch santykiu ($r=0,458$, $p<0,001$). Taip pat svarbios koreliacijos buvo tarp bendrojo cholesterolio ir CD63 ($r=0,289$, $p=0,030$) bei CD42a/CD14 % ($r=0,281$, $p=0,034$). MTL cholesterolio asociacijos su pastaraisiais parametrais buvo labai panašios. Triacilgliceroliai koreliavo su PAC-1 ($r=0,346$, $p=0,008$).

Trombocitų indeksų (MPV, PDW ir P-LCR) ryšys su CD42a šioje grupėje buvo gana stiprus ir statistiškai labai reikšmingas ($r>0,675$, $p<0,001$). Pažymėtinas tėkmės citometrijos kai kurių parametru koreliavimas su lipidų apykaitos žymenų santykiais: PAC-1/CD42a % koreliavo su aterogeniškumo indeksu ($r=0,320$, $p=0,015$), o CD42a/CD14 % – su MTL-ch/DTL-ch santykiu ir MTL-ch/CRB santykiu (atitinkamai $r=0,293$, $p=0,027$ ir $r=0,391$, $p=0,003$).

4.2.4.2. Agregacija su TRAP agonistu

Nedidelėje patologinių TRAP agregacijos rezultatų grupėje ($n=14$, 8,8 %) statistiškai patikimai skyrėsi tik fibrinogeno vertės. Normalių TRAP rezultatų (92–151 U) grupėje fibrinogeno koncentracija buvo $3,74\pm 0,73$ g/l, o padidėjusių (>151 U) – $4,20\pm 0,69$ g/l ($p=0,028$).

Šioje padidėjusių TRAP agregacijos rezultatų, vadinasi, aktyvesnės agregacijos grupėje TRAP agregacijos rezultatai teigiamai koreliavo su CRB/TC santykiu ($r=0,563$, $p=0,036$), ir $\lg[\text{CRB/DTL-ch}]$ vertėmis ($r=0,576$, $p=0,031$), o koreliacija su aterogeniškumo indeksu buvo neigiama ($r=-0,558$, $p=0,038$). Lipidų apykaitos žymenys, išskyrus DTL cholesterolį, statistiškai patikimai koreliavo su CD63 (r svyravo 0,629–0,754 ribose, o p buvo $<0,016$). Trombocitų indeksų (MPV, PDW ir P-LCR) ryšys su CD42a buvo pakankamai stiprus ir statistiškai reikšmingas ($r>0,578$, $p<0,030$). Gliukozės koncentracija koreliavo

su CD14 ($r=0,534$, $p=0,049$). Egzistavo statistiškai patikimas CD42a (grupėje su PAC-1) ir CD63 ryšys su aterogeniškumo indeksu (atitinkamai $r=0,547$, $p=0,043$ ir $r=0,569$, $p=0,034$). O ciklofilino A rezultatai abiem vienetais, kaip ir patologiinių fibrinogeno rezultatų atveju, patikimai koreliavo su MTL-ch/DTL-ch santykiu ($\mu\text{g/ml}$ $r=0,557$, $p=0,038$, o s/co $r=0,558$, $p=0,038$).

4.2.4.3. Vilebrando faktorius

Padidėjusio vWF aktyvumo grupėje ($n=55$) priklausomybių nuo amžiaus nenustatyta. CyPA rezultatų koreliacijos su visais tyrinėjtais parametrais nebuvo. Agregacija su TRAP agonistu bei CD42a (dviejose tyrimų grupėse su PAC-1 ir CD63) ekspresija šioje grupėje buvo patikimai silpnesnė (žr. 10 lentelę), dėl to tikėtina, kad TRAP asociacija su vWF ($r=-0,276$, $p=0,042$), PAC-1/CD42a % ($r=-0,301$, $p=0,026$) ir CD42a/CD14 įvykių skaičiumi ($r=-0,336$, $p=0,012$) buvo neigiama.

10 lentelė. Rizikos grupės kintamųjų vidurkių palyginimas atsižvelgiant į Vilebrando faktoriaus rezultatų nukrypimus nuo normos ribų (vertės nurodytos vidurkiais ir standartiniais nuokrypiais)

Kintamoji	Norma	Patologija	p
vWF, %	70–130 (n=105)	> 130 (n=55, 34,4 %)	
TRAP, U	125,8±18,2	118,9±22,6	0,037
Kreatininas, $\mu\text{mol/l}$	75,0±9,2	78,4±12,0	0,050
DTL-ch/CRB	0,78±0,76	0,55±0,49	0,047
CD42a sk. (grupėje su PAC-1)	844±121	797±99	0,015
PAC-1 sk.	43±15	50±25	0,038
CD42a sk. (grupėje su CD63)	809±121	768±94	0,028
CD63 sk.	-74±43	-55±49	0,012
CD42a/CD14, %	8,87±2,69	7,84±2,34	0,018

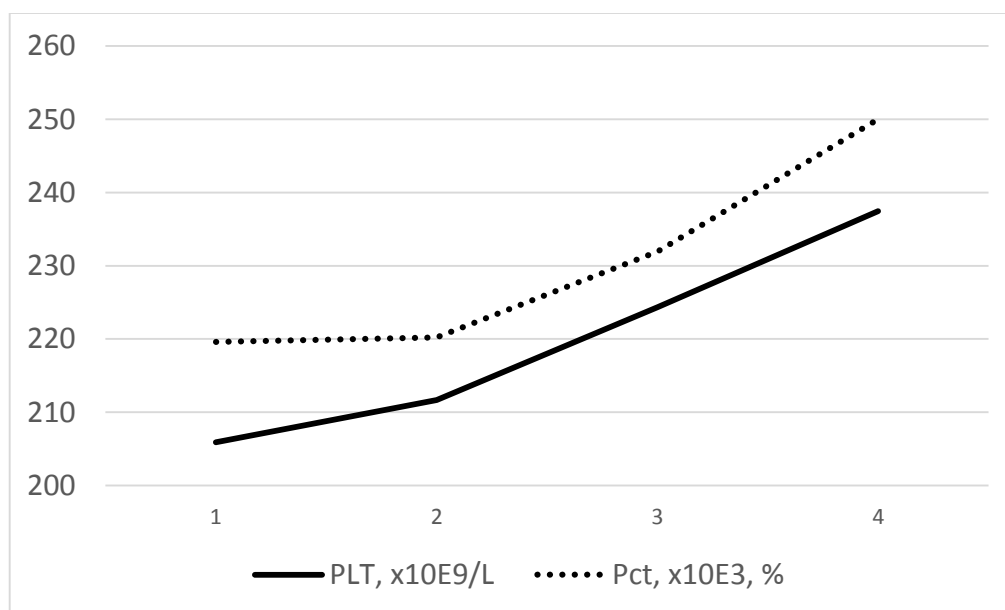
Visgi šioje grupėje egzistavo reikšmingų sąsajų: CD42a priklausė nuo triacilglicerolių ir gliukozės koncentracijų (atitinkamai $r=0,304$, $p=0,024$ ir $r=0,341$, $p=0,011$) bei nuo trombocitų indeksų (MPV $r=0,576$, PDW $r=0,538$, P-

LCR $r=0,568$, visų jų $p<0,001$). Šioje grupėje taip pat egzistavo statistiškai patikimas CD42a (grupėje su PAC-1) ryšys su aterogeniškumo indeksu ($r=0,313$, $p=0,020$) ir PAC-1/CD42a % ryšys su TC/CRB santykiu ($r=0,280$, $p=0,039$).

4.2.4.4. Lipidų apykaitos žymenys

Rizikos grupėje tiriamieji turėjo bent po vieną lipidų apykaitos žymenų (TC, TG, DTL-ch ir MTL-ch) nukrypimą nuo normos ($n=24$, 15 %). Kiti turėjo du ($n=52$, 32,5 %), tris ($n=67$, 41,9 %) ar net visus keturis ($n=17$, 10,6 %) nukrypimus. Palyginus įvairių nagrinėtų kintamųjų skirtumus tarp šių keturių grupių, statistiškai patikimai besiskiriančių analizių nenustatyta. Trombocitų skaičiaus statistinio patikimumo lygmuo buvo artimas nusistatytai ribai ($p=0,055$), o trombokrito – jai lygus ($p=0,050$). Šių dviejų bendrojo kraujo tyrimo parametrų padidėjimas buvo patikimai tiesiškas (tiesiškumo p vertės buvo atitinkamai 0,007 ir 0,011) (žr. 9 pav.).

9 pav. Trombocitų skaičiaus ir trombokrito rezultatų (Y ašyje pateikiamų absoliučiais skaičiais) pokytis priklausomai nuo bendro pataloginių lipidų apykaitos žymenų rezultatų skaičiaus (X ašyje)



Rizikos grupės lipidų koreliacijos buvo aptartos ankstesniame 4.2.3 skyriuje. Nustatyti statistiškai patikimi įvairių analizių vidurkių skirtumai atsižvelgiant į atskirų lipidų apykaitos žymenų rezultatų nukrypimus nuo normos ribų, pateikiami 11 lentelėje.

11 lentelė. Rizikos grupės kintamųjų vidurkių palyginimas atsižvelgiant į lipidų apykaitos žymenų rezultatų nukrypimus nuo normos ribų (vertės nurodytos vidurkiais ir standartiniais nuokrypiais)

Kintamoji	Norma	Patologija	p
TC, mmol/l	<5,2 (n=28)	≥5,2 (n=132, 82,5 %)	
TG, mmol/l	1,82±1,30	2,67±1,94	0,029
DTL-ch, mmol/l	0,99±0,25	1,11±0,25	0,028
MTL-ch, mmol/l	2,93±0,50	4,47±1,03	<0,001
TC/DTL-ch	5,05±1,37	6,41±1,62	<0,001
MTL-ch/DTL-ch	3,10±0,84	4,18±1,14	<0,001
MTL-ch/CRB	1,72±1,31	2,93±3,17	0,050
MTL-ch, mmol/l	2,6–3,5 (n=43)	>3,5 (n=117, 73,1 %)	
TC, mmol/l	5,41±1,28	6,83±1,10	<0,001
TG, mmol/l	3,24±2,60	2,25±1,43	0,003
PLT, ×10 ⁹ /l	200,3±39,1	225,6±44,0	0,001
Pct, %	0,21±0,04	0,23±0,04	0,003
TG/DTL-ch	3,69±3,55	2,16±1,54	<0,001
AI	0,39±0,40	0,26±0,24	0,012
TC/DTL-ch	5,63±2,09	6,37±1,43	0,012
TG, mmol/l	≤1,8 (n=60)	>1,8 (n=100, 62,5 %)	
TC, mmol/l	5,87±1,16	6,79±1,28	<0,001
DTL-ch, mmol/l	1,16±0,27	1,04±0,23	0,003
AI	0,04±0,17	0,45±0,24	<0,001
TC/DTL-ch	5,23±1,24	6,73±1,62	<0,001
MTL-ch/DTL-ch	3,69±1,11	4,17±1,17	0,012
DTL-ch, mmol/l	Vyrų >0,91 (n=120)	Vyrų ≤0,91 (n=40, 25,0 %)	
TG, mmol/l	2,24±1,51	3,35±2,50	0,001
MTL-ch, mmol/l	4,34±1,08	3,78±1,16	0,006
AI	0,22±0,26	0,52±0,29	<0,001

4.2.4.5. Gliukozė

Gana nedidelėje patologiinių gliukozės rezultatų grupėje ($n=29$, 18,1 %) statistiškai patikimų skirtumų tarp nagrinėtų analizių ir įvairių lipidų apykaitos žymenų bei CRB santykių nebuvo. Trombokrito verčių skirtumo statistinis patikimumas buvo lygus nusistatytai ribai ($p=0,050$), o trombocitų skaičiaus – artimas jai ($p=0,057$). Pct ir PLT vertės nukrypusių gliukozės rezultatų grupėje buvo nepakankamai patikimai mažesnės nei grupėje, kurios gliukozės rezultatai normalūs.

Šioje tyrimų grupėje, panašiai kaip padidėjusių fibrinogeno rezultatų grupėje, egzistavo statistiškai patikima vWF rezultatų priklausomybė nuo amžiaus ($r=0,499$, $p=0,006$). Skirtingai nuo kitų grupių, čia rastas neigiamas amžiaus (40–53 m.) ryšys su bendrojo cholesterolio ir MTL cholesterolio rezultatais (atitinkamai $r=-0,439$, $p=0,017$ ir $r=-0,453$, $p=0,014$). CyPA verčių koreliacijų su kitomis analizėmis ar nagrinėtais santykiais nenustatyta. TRAP agregacijos rezultatai turėjo statistiškai patikimą ryšį su Pct ($r=0,414$, $p=0,026$) ir CD42a/CD14 % ($r=0,388$, $p=0,038$). vWF ir fibrinogeno rezultatai koreliavo su gliukozės koncentracija (atitinkamai $r=0,369$, $p=0,049$ ir $r=0,399$, $p=0,032$). Be to, fibrinogeno koncentracija koreliavo su MPV ($r=0,390$, $p=0,036$). Įdomu tai, kad dviejose skirtingose tėkmės citometrijos grupėse (su PAC-1 ir su CD14) CD42a ryšys su bendrojo cholesterolio ir DTL cholesterolio santykiu, aterogeniškumo indeksu bei triacilglicerolių ir DTL cholesterolio santykiu buvo neigiamas: Spirmeno koeficientai buvo $-0,387$ ir $-0,459$ ribose, o p vertės $\leq 0,038$. Tačiau CD63/CD42a % koreliacija su CRB ir skirtingų lipidų santykiais buvo teigiama: Spirmeno koeficientai buvo $0,398$ ir $0,415$ ribose, o p vertės $\leq 0,032$.

4.2.4.6. Vidutinis trombocitų tūris

Grupėje su padidėjusiais vidutinio tūrio trombocitų rezultatais nustatyta daug statistiškai patikimų skirtumų, kurie apžvelgiami 12 lentelėje. Šioje grupėje CyPA rezultatai abiem matavimo vienetais ($\mu\text{g/ml}$ ir s/co) koreliavo su TRAP agregacijos rezultatais (atitinkamai $r=0,262$, $p=0,020$ ir

$r=0,291$, $p=0,010$), o CyPA s/co vienetais koreliavo su fibrinogeno koncentracija ($r=0,226$, $p=0,046$). TRAP agregacija priklausė nuo trombocitų skaičiaus ir fibrinogeno koncentracijos (atitinkamai $r=0,284$, $p=0,012$ ir $r=0,240$, $p=0,034$).

Uždegimo žymenų tarpusavio ryšius atskleidė įvairios lipidų apykaitos žymenų ir CRB santykių koreliacijos. Rasta teigiama arba neigiama (priklausomai nuo CRB padėties formulėje) šių santykių koreliacija su vWF ir fibrinogeno vertėmis. vWF atveju Spirmeno koeficientai buvo 0,225 ir 0,293 ribose (su minuso ženklu ar be jo), o p vertės $\leq 0,048$. Fibrinogeno atveju Spirmeno koeficientai buvo 0,437 ir 0,491 ribose (su minuso ženklu ar be jo), o visos p vertės $< 0,001$.

Trombocitų indeksų (MPV, PDW ir P-LCR) ryšys su CD42a keliose tėkmės citometrijos tyrimų grupėse buvo statistiškai itin reikšmingas (r 0,336-0,360, $p \leq 0,004$). Tačiau buvo nustatyta neigiama pastarųjų indeksų koreliacija su CD14 % (MPV $r=-0,245$, PDW $r=-0,317$, P-LCR $r=-0,279$, $p < 0,031$). CD42a/CD14 % koreliacija su CRB/DTL-ch santykiu buvo neigiama ($r=-0,235$, $p=0,038$).

12 lentelė. Rizikos grupės kintamųjų vidurkių palyginimas atsižvelgiant į vidutinio trombocitų tūrio rezultatų nukrypimus nuo normos ribų (vertės nurodytos vidurkais ir standartiniais nuokrypiais)

Kintamoji	Norma	Patologija	p
MPV, fl	7,4–10,4 (n=82)	>10,4 (n=78, 48,8 %)	
Fibrinogenas, g/l	3,91±0,80	3,65±0,64	0,022
TRAP, U	119,8±17,5	127,2±21,8	0,019
PLT, ×10 ⁹ /l	234,2±42,9	202,7±39,6	<0,001
PDW, %	11,04±0,84	13,62±1,63	<0,001
P-LCR, %	23,48±3,76	34,11±4,51	<0,001
CD42a sk. (grupėje su PAC-1)	776±99	882±108	<0,001
CD42a sk. (grupėje su CD63)	738±89	855±107	<0,001
CD42a/CD14 %	9,05±2,72	7,96±2,38	0,007
CD42a/CD14 sk.	650±269	514±186	<0,001
CD14 sk.	7134±1927	6487±1645	0,024

4.2.4.7. Biocheminis metabolinio sindromo pagrindas

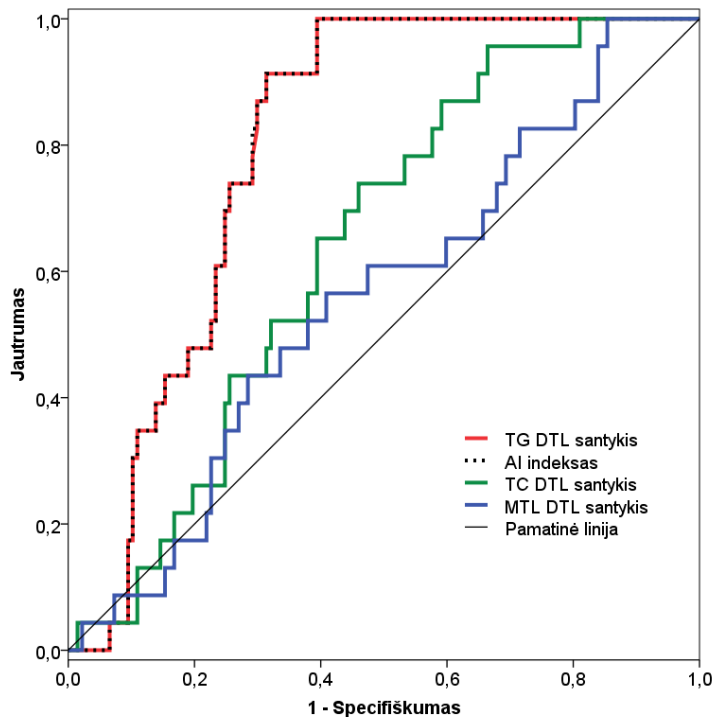
Biocheminiu metabolinio sindromo pagrindu laikytas padidėjęs triacilglicerolių koncentracijos ($\leq 1,7$ mmol/l), sumažėjęs DTL cholesteolio koncentracijos (vyrams $< 1,03$ mmol/l) ir padidėjęs gliukozės koncentracijos ($> 5,6$ mmol/l) derinys. Suskirsčius rizikos grupės tiramuosius pagal metabolinio sindromo biocheminius kriterijus, buvo sudarytos keturios grupės: be biocheminių kriterijų ($n=19$, 11,9 %), su vienu kriterijumi ($n=42$, 26,3 %), su dviem kriterijais ($n=76$, 47,5 %) ir su visais trimis kriterijais ($n=23$, 14,4 %).

Palyginus šių keturių pogrupių atliktų tyrimų rezultatus, nustatytas statistiškai patikimas PAC-1 registruojamų įvykių skaičiaus ir CD42a/CD14 % skirtumas. Nors PAC-1 tarp visų grupių skyrėsi reikšmingai ($p=0,019$), vertės nebuvo išsidėsčiusios tiesiškai (tiesiškumo $p=0,287$). Didžiausi PAC-1 skaičiai (50 ± 22) buvo pogrupyje su dviem biocheminiais metabolinio sindromo kriterijais. Tiriamųjų su visais trimis kriterijais bei turinčių tik vieną kriterijų PAC-1 vertės buvo panašios (44 ± 15 vs 42 ± 15), o tiriamųjų be metabolinio sindromo biocheminių kriterijų – mažiausios (37 ± 13). CD42a/CD14 % atveju vidurkiai nuosekliai mažėjo didėjant kriterijų skaičiui (nuo $10,06 \pm 3,45$ iki $8,11 \pm 1,55$, $p=0,047$, tiesiškumo $p=0,018$).

Iš rizikos grupės pašalinus lygias nuliui CyPA vertes $\mu\text{g/ml}$ vienetais, PAC-1 ir CD42a/CD14 % skirtumai išliko statistiškai patikimi (atitinkamai $p=0,049$ ir $p=0,021$). Kitų laboratorinių tyrimų vidurkiai, kaip ir vertinant visą rizikos grupę, nesiskyrė.

Palyginimui naudojant tik visą metabolinio sindromo biocheminių kriterijų trejetą ir tiramuosius be jo, išryškėjo MTL-ch ir AI indekso statistiškai patikimi skirtumai (p vertės atitinkamai 0,043 ir 0,001). AI indeksas kartu su TG/DTL-ch santykiu buvo tikslesni metabolinio sindromo biocheminių kriterijų buvimo žymenys nei kiti. AI ir kitų lipidų santykių ROC kreivės pateikiamos 10 paveiksle. Lipidų ir CRB santykių įvairūs deriniai netenkino ROC kreivės taikomo AUC kriterijaus $> 0,5$.

10 pav. ROC kreivės MS prognozuoti. Čia TG/DTL-ch santykio AUC=0,797 (95 % PI 0,728–0,865, $p<0,001$), AI indekso AUC=0,797 (95 % PI 0,728–0,865, $p<0,001$), TC/DTL-ch santykio AUC=0,640 (95 % PI 0,540–0,741, $p=0,031$) ir MTL-ch/DTL-ch santykio AUC=0,558 (95 % PI 0,438–0,678, $p=0,375$)



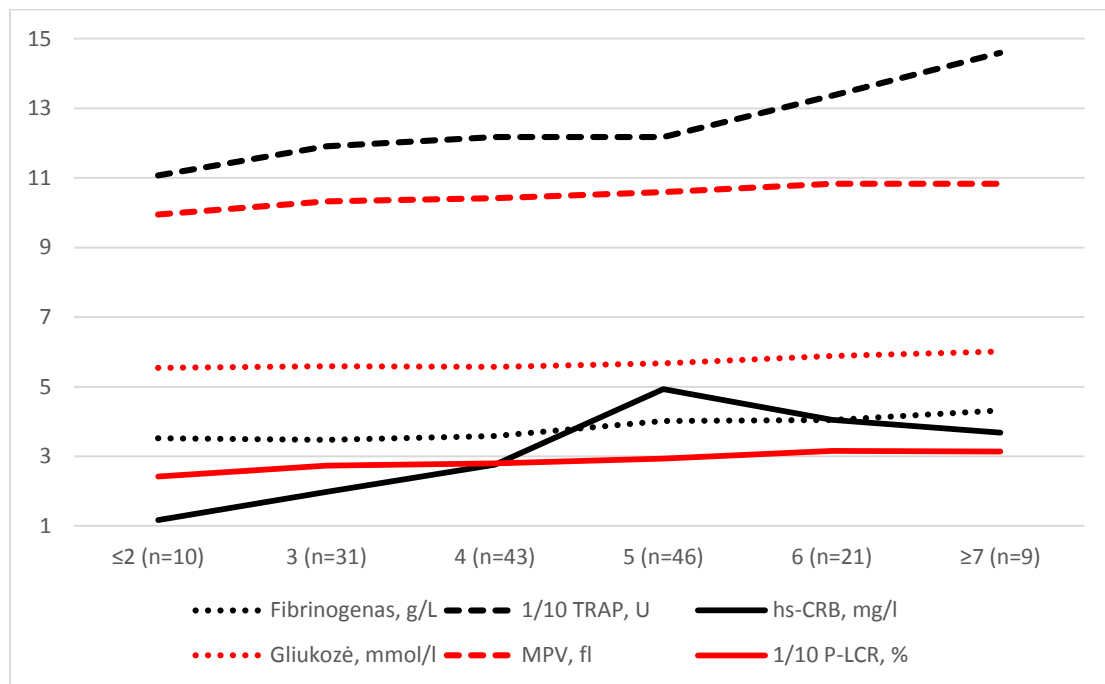
4.2.4.8. Nerimo komponentas

Rizikos grupėje buvo 36 (22,5 %) tiriamieji, turintys gydytojo patvirtintą nerimo komponentą. Palyginus šios grupės tiriamuosius pagal nerimo buvimą ar nebuvimą, išryškėjo statistiškai patikimas CyPA verčių s/co vienetais skirtumas ($1,03\pm 0,10$ vs $1,09\pm 0,18$, $p=0,003$). Reikšmingai skyrėsi ir CD63 registruojamų įvykių skaičiai (-73 ± 43 vs -49 ± 52 , $p=0,006$). Pašalinus lygias nuliui CyPA vertes $\mu\text{g/ml}$ vienetais, vidurkių skirtumas s/co vienetais išliko statistiškai patikimas ($1,10\pm 0,07$ vs $1,20\pm 0,15$, $p<0,001$). CD63 vidurkių skirtumo p vertė daugiau netenkino nusistatyto 0,05 kriterijaus ($p=0,053$). Kitų laboratorinių tyrimų rezultatų, lipidų apykaitos žymenų santykių vidurkių skirtumų nebuvo nustatyta. Detalesnę nerimo sutrikimų įtakos krešėjimo sistemai analizę atlieka biomedicininio tyrimo Nr. VA1 (3 ir 4 priedai) tyrėjai.

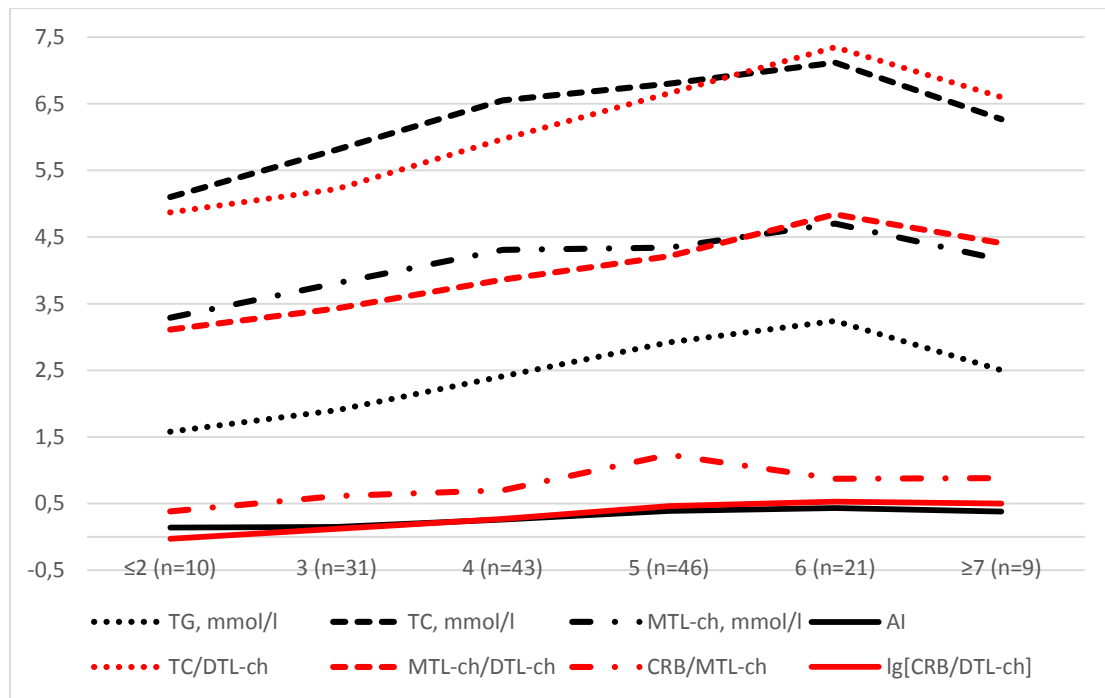
4.2.5. Įverčių priklausomybės nuo bendro laboratorinių rizikos veiksnių skaičiaus rizikos grupėje

Rizikos grupės tiriamieji buvo suskirstyti į grupes pagal nukrypusių rezultatų (rizikos veiksnių) bendrą skaičių. Buvo atsižvelgiama į kiekvieną analizę atskirai (t. y. lipidograma nebuvo vertinama kaip vienetas). Nagrinėtos analizės: fibrinogenas, agregacija su TRAP agonistu, vWF, TC, TG, DTL-ch, MTL-ch, CRB, gliukozė ir MPV. Iš viso rizikos grupės tiriamieji turėjo nuo 2 iki 7 ir daugiau laboratorinių rizikos veiksnių, iš kurių buvo sudaryti šeši rizikos veiksnių skaičiaus pogrupiai. Šių pogrupių statistškai reikšmingi rezultatų skirtumai apžvelgiami 5 ir 6 prieduose, o 11 ir 12 paveiksluose pateikiamas grafinis šių rezultatų pokyčio vaizdas. Verta paminėti, kad tėkmės citometrijos parametrų priklausomybės nuo laboratorinių rizikos veiksnių nebuvo (pokyčiai buvo statistškai nereikšmingi, $p \geq 0,05$).

11 pav. Statistiškai reikšmingai besiskiriančių rizikos grupės kintamųjų (fibrinogeno, gliukozės, CRB, TRAP agregacijos, MPV ir P-LCR; Y ašyje pateikiamos vertės absoliučiais vienetais) pokytis priklausomai nuo bendro laboratorinių rizikos veiksnių skaičiaus (X ašyje)



12 pav. Statistiškai reikšmingai besiskiriančių rizikos grupės įvairių lipidų apykaitos žymenų ir jų santykių (Y ašyje pateikiamos vertės absoliučiais vienetais) pokytis priklausomai nuo bendro laboratorinių rizikos veiksnių skaičiaus (X ašyje)

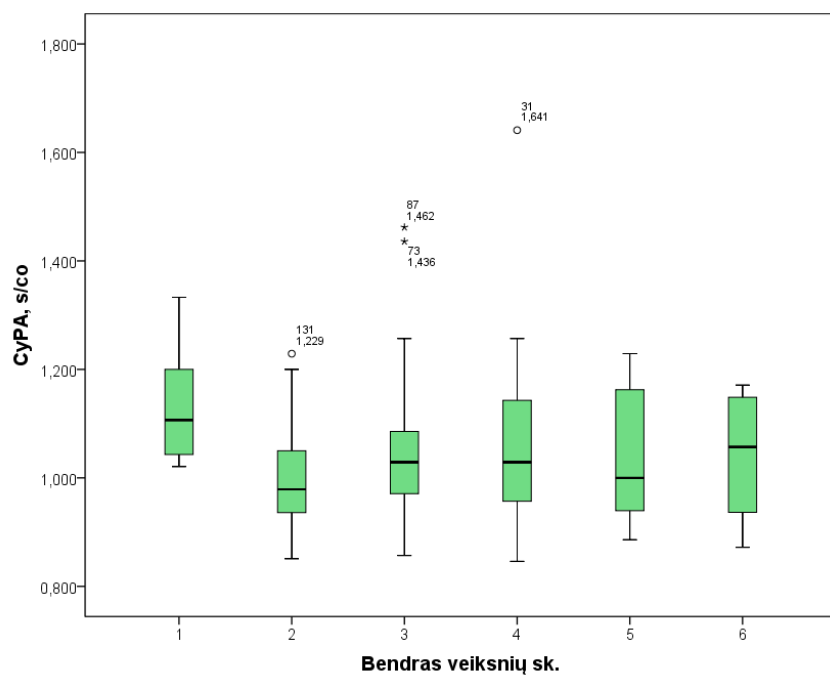
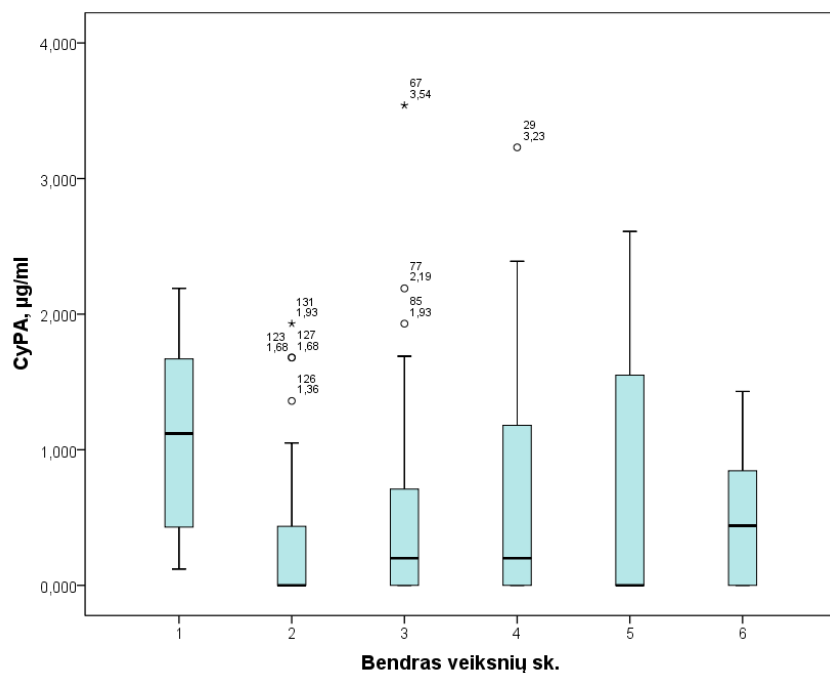


4.2.6. Įverčių priklausomybės nuo bendro laboratorinių rizikos veiksnių skaičiaus, atsižvelgiant į metabolinio sindromo ir nerimo buvimą, rizikos grupėje

Tiriamieji dar buvo skirstomi į grupes pagal nukrypusių rezultatų (rizikos veiksnių) bendrą skaičių, prie jo pridodant po vieną skaičių, jei buvo 3 metabolinio sindromo biocheminiai kriterijai ir nerimas, tačiau nepaisant gliukozės ir lipidų apykaitos žymenų, nes pastarieji yra metabolinio sindromo žymenų sudėtyje. Tiriamieji pasiskirstė pogrupiuose sekančiai: 1 (n=10, 6,3 %), 2 (n=35, 21,9 %), 3 (n=55, 34,4 %), 4 (n=37, 21,1 %), 5 (n=16, 10,0 %) ir 6 (n=7, 4,4 %). Šių pogrupių palyginimas atskleidė statistiškai patikimus CyPA verčių $\mu\text{g/ml}$ vienetais skirtumus ($p=0,049$). CyPA verčių s/co vienetais skirtumo statistinis patikimumas buvo artimas nusistatytai 0,05 ribai ($p=0,054$). CyPA abiem vienetais pokytis nebuvo linijinis (žr. 13 pav). Be to stebėtas statistiškai patikimas nuoseklus fibrinogeno, TRAP agregacijos, vWF, CRB,

MPV, PDW, P-LCR, CD42a (dviejų skirtingų tyrimų grupių: su PAC-1 ir su CD63) ir Ig[CRB/DTL-ch] verčių didėjimas (skirtumo $p < 0,019$, tiesiškumo $p < 0,022$). Tuo tarpu CD42a/CD14 % rezultatai priklausomai nuo vertinto rizikos veiksnių skaičiaus mažėjo (skirtumo $p = 0,011$, tiesiškumo $p = 0,003$).

13 pav. CyPA verčių priklausomybė nuo rizikos veiksnių skaičiaus



4.2.7. Rizikos grupės rezultatų regresinė analizė

Pagal ankstesniuose skyriuose aprašytas statistiškai patikimas rizikos grupės koreliacijas kiekvienam laboratoriniam rizikos veiksniai buvo taikomi tiesinės regresinės analizės metodai, palaipsniui išsiaiškinami nepriklausomi kintamieji, galintys padėti prognozuoti atskirų laboratorinių rizikos veiksnių pakitimus. Kai kurių lipidų apykaitos žymenų ir jų santykių sėkmingi regresijos modeliai pateikiami 13 lentelėje.

13 lentelė. Rizikos grupės kai kurių lipidų apykaitos žymenų verčių tiesinės regresinės analizės rezultatai. Čia B – koeficiento taškinis įvertis, t – Stjudento statistikos reikšmė, p – reikšmingumo lygmuo, VIF – dispersijos mažėjimo daugiklis, r^2 – determinacijos koeficientas

Kintamoji	Modelis	B	t	p	VIF	r^2
MTL-ch, mmol/l	(konstanta)	1,139	3,636	<0,001		0,453
	TC/DTL-ch	0,666	10,955	<0,001	2,302	
	AI	-3,507	-10,299	<0,001	2,302	
TG, mmol/l	(konstanta)	-1,416	-3,106	0,002		0,426
	TC/DTL-ch	0,732	10,606	<0,001	1,021	
	MTL-ch/CRB	-0,119	-2,795	0,006	1,237	
	CRB, mg/l	-0,076	-2,343	0,020	1,249	
DTL-ch, mmol/l	(konstanta)	1,270	53,394	<0,001		0,416
	lg[CRB/DTL-ch]	-0,091	-2,308	0,022	1,042	
	AI	-0,512	-9,653	<0,001	1,042	

Fibrinogeno koncentracijos rizikos grupėje priklausė nuo trijų nepriklausomų kintamųjų derinio: vWF, trombocitų skaičiaus arba trombokrito (vieno iš jų, bet ne kartu) ir CRB arba bet kurio iš lipidų ir CRB santykių (tik CRB arba tik vienas santykis). Du fibrinogeno modelių pavyzdžiai pateikiami 14 lentelėje.

14 lentelė. Rizikos grupės fibrinogeno, CRB, gliukozės ir MPV verčių tiesinės regresinės analizės rezultatai. Čia B – koeficiento taškinis įvertis, t – Stjudento statistikos reikšmė, p – reikšmingumo lygmuo, VIF – dispersijos mažėjimo daugiklis, r^2 – determinacijos koeficientas

Kintamoji	Modelis	B	t	p	VIF	r^2
Fibrinogenas, g/l	(konstanta)	2,199	6,630	<0,001		0,267
	vWF, %	0,003	2,712	0,007	1,026	
	CRB/DTL-ch	0,064	5,676	<0,001	1,018	
	Pct, %	4,192	3,493	0,001	1,022	
	(konstanta)	2,149	6,960	<0,001		0,281
	vWF, %	0,003	2,358	0,020	1,034	
	CRB/TC	0,456	5,880	<0,001	1,024	
	PLT, $\times 10^9/l$	0,003	4,112	<0,001	1,010	
CRB, mg/l	(konstanta)	0,234	2,625	0,010		0,951
	CRB/TC	5,809	55,155	<0,001	1,000	
	(konstanta)	0,623	5,955	<0,001		0,923
	CRB/DTL-ch	0,821	43,495	<0,001	1,000	
	(konstanta)	0,856	3,483	0,001		0,620
	lg[CRB/DTL-ch]	7,677	16,070	<0,001	1,000	
Gliukozė, mmol/l	CRB, mg/l	0,729	11,020	<0,001	1,000	0,433
	CRB, mg/l	0,064	1,953	0,053	1,739	0,921
	TC/DTL-ch	0,820	31,182	<0,001	1,739	
	CRB, mg/l	0,144	4,290	<0,001	1,586	0,908
	CD42a/CD14 %	0,544	28,581	<0,001	1,586	
	CRB, mg/l	0,087	2,382	0,018	1,720	0,899
	CD42a sk. (grupėje su CD14)	0,002	27,027	<0,001	1,720	
	(konstanta)	7,815	17,158	<0,001		0,478
MPV, fl	CD42a sk. (grupėje su PAC-1)	0,002	2,074	0,040	4,039	
	CD42a sk. (grupėje su CD63)	0,003	3,350	0,001	3,978	
	CD42a/CD14 %	-0,064	-3,431	0,001	1,048	
	CD14 %	-0,057	-2,161	0,032	1,020	

Nustatyta, jog trombocitų agregacijos su TRAP agonistu regresijos modeliai, nepaisant statistiškai patikimų koreliacijų su vWF, CRB, PLT, Pct, MPV, P-LCR, CD42a (dviuose skirtingose tyrimų grupėse) ir CRB-lipidų santykiais, buvo netinkami naudoti (determinacijos koeficientas $r^2 < 0,25$). Daugialypės regresinės analizės metodu nustatyta, kad vWF prognoziniis žymuo yra fibrinogenas, o ne CRB. Kitų vWF modelių determinacijos koeficientai netenkino kriterijaus ($r^2 \geq 0,25$) nepaisant reikšmingų koreliacijų su TRAP agregacija, Pct, CD42a/CD14 % bei CRB ir lipidų santykiais.

CRB tiesinės regresijos modelis su fibrinogenu atskleidžia patikimą šių analizių priklausomybę ($F 41,880$, konstanta $-5,782$, $p < 0,001$), nors $r^2 = 0,210$ yra kiek mažesnis nei nusistatytas kriterijus. Su kitais susijusiais laboratoriniais tyrimais (TRAP agregacija, vWF, CD42a/CD14 %) regresijos modeliai buvo nepatikimi. CRB ryšys su apskaičiuojamais CRB ir lipidų santykiais buvo labai stiprus (14 lentelė).

Rizikos grupėje buvo tvirtos gliukozės sąsajos su CRB, CD42a/CD14 %, CD42a (grupėje su CD14) ir TC/DTL-Ch santykiu, tačiau gliukozės tiesinės regresijos analizės modelio patikimumas buvo galimas tik be konstantos. MPV tinkamo regresijos modelio sudaryti su TRAP agregacijos rezultatais ir PDW, P-LCR indeksais nepavyko, tačiau egzistavo statistiškai patikimas MPV ryšys su tėkmės citometrijos parametrais (14 lentelė).

Lipidų apykaitos žymenų santykiams bei jų santykiams su CRB įvertinti ŠKL ir metabolinio sindromo požiūriu buvo apskaičiuotos jų ribinės vertės. Kadangi įvykio grupės lipidų santykiai buvo mažesni nei rizikos grupėje, ribinėmis jų vertėmis pasirinkti rizikos ir įvykio grupių atitinkamų analizių vidurkiai. Jei lipidų ir CRB santykių skaičiavimo formulės skaitiklyje buvo CRB, ribinėmis jų vertėmis pasirinktos rizikos grupės atitinkamų analizių vidurkio ir vieno standartinio nuokrypio sumos. Jeigu lipidų apykaitos žymenys buvo skaitiklyje – rizikos ir įvykio grupių atitinkamų analizių vidurkiai. Taikydami daugialypės regresinės analizės metodą, nustatėme, kad trombocitų tėkmės citometrijos dalies parametrų vertes galima prognozuoti atsižvelgiant į nustatytas ribines lipidų ar lipidų ir CRB santykių vertes.

15 lentelė. Trombocitų tėkmės citometrijos parametrų daugialypės regresinės analizės rezultatai padidėjusios ŠKL rizikos požiūriu, kai asmenys turi 5–7 laboratorinius ŠKL rizikos veiksnius

Kintamoji	Modelis	B	95 % PI		t	p
			Min	Maks		
PAC-1/CD42a, %	AI >0,26	0,054	0,018	0,090	2,9	0,004
	MTL-ch/CRB >2,32	0,192	0,065	0,318	3,0	0,003
	TC/CRB >3,53	-0,180	-0,305	-0,055	-2,8	0,005
PAC-1/CD42a sk. *	AI >0,26	15,6	5,1	26,1	2,9	0,004
	MTL-ch/CRB >2,32	55,5	18,6	92,4	3,0	0,003
	TC/CRB >3,53	-52,4	-89,0	-15,9	-2,8	0,005
CD42a sk.	vWF >130 %	-43,7	-76,7	-10,7	-2,6	0,010
(grupėje su PAC-1)	MPV >10,4 fl	99,0	66,7	131,3	6,0	<0,001
	CRB/MTL-ch >1,83	60,0	7,4	112,6	2,3	0,026
PAC-1 sk.	MTL-ch/CRB >2,32	15,4	1,8	29,0	2,2	0,026
	DTL-ch/CRB >0,63	-17,2	-31,1	-3,3	-2,4	0,016
CD63/CD42a, %	MPV >10,4 fl	0,058	0,005	0,111	2,1	0,034
	lg[CRB/DTL-ch] >0,73	0,080	0,004	0,155	2,1	0,039
CD63/CD42a sk.	MPV >10,4 fl	16,6	1,2	32,0	2,1	0,034
	lg[CRB/DTL-ch] >0,73	22,0	0,06	44,0	2,0	0,049
CD42a sk.	MPV >10,4 fl	113,7	82,1	145,4	7,1	<0,001
(grupėje su CD63)						
CD63 sk.	vWF >130 %	18,1	3,7	32,4	2,5	0,014
	CRB/MTL-ch >1,83	31,7	8,9	54,7	2,7	0,007
CD42a/CD14, %	vWF >130 %	-0,99	-1,8	-0,2	-2,3	0,021
CD42a/CD14 sk.	MPV >10,4 fl	-128,2	-203,2	-53,1	-3,4	0,001
CD42a sk. *	TC/DTL-ch >6,0	-439,1	-730,9	-147,2	-3,0	0,003
(grupėje su CD14)						

* - ≥ 5 ŠKL žymenų, $p \leq 0,045$.

Tarp kitų analičių labiausiai išsiskyrė vWF ir MPV, kurių padidėjusiomis vertėmis galima prognozuoti trombocitų aktyvumą (CD42a, PAC-1 ir CD63) ir trombocitų-monocitų kompleksų susidarymą (CD42a/CD14). Daugialypės regresinės analizės rezultatai padidėjusios ŠKL rizikos požiūriu pateikiami 15 lentelėje. Atkreiptinas dėmesys, jog statistiškai

patikimai ŠKL rizikos veiksnių buvimą leidžia numatyti tik PAC-1/CD42a ir CD42a (grupėje su CD14) modeliai. Šių žymenų ekspresija turint 5–7 laboratorinius rizikos veiksnius yra reikšmingai stipresnė. Tuo tarpu 16 lentelėje pateikiami daugialypės regresinės analizės rezultatai padidėjusios metabolinio sindromo rizikos požiūriu. Čia nė vienas iš tėkmės citometrinių parametru negalėjo statistiškai patikimai prognozuoti trijų biocheminių metabolinio sindromo žymenų buvimo.

16 lentelė. Trombocitų tėkmės citometrijos parametru daugialypės regresinės analizės rezultatai padidėjusios MS rizikos požiūriu, kai asmenys turi tris biocheminius MS rizikos veiksnius

Kintamoji	Modelis	B	95 % PI		t	p	
			Min	Maks			
PAC-1/CD42a, %	AI >0,26	0,047	0,010	0,084	2,5	0,013	
	MTL-ch/CRB >2,32	0,214	0,087	0,340	3,3	0,001	
	TC/CRB >3,53	-0,195	-0,321	-0,069	-3,1	0,003	
PAC-1/CD42a sk.	AI >0,26	13,5	2,6	49,4	2,5	0,015	
	MTL-ch/CRB >2,32	62,1	25,3	98,9	3,3	0,001	
	TC/CRB >3,53	-57,0	-93,8	-20,2	-3,1	0,003	
CD42a sk.	vWF >130 %	-41,5	-75,1	-7,8	-2,4	0,016	
(grupėje su PAC-1)	MPV >10,4 fl	104,7	72,7	136,6	6,5	<0,001	
PAC-1 sk.	vWF >130 %	6,2	0,02	12,5	2,0	0,049	
	MTL-ch/CRB >2,32	16,0	2,7	29,4	2,4	0,019	
	DTL-ch/CRB >0,63	-17,3	-30,7	-3,8	-2,5	0,012	
CD42a sk.	vWF >130 %	-36,5	-67,9	-5,1	-2,3	0,023	
	(grupėje su CD63)	MPV >10,4 fl	115,4	85,5	145,2	7,6	<0,001
	CRB/MTL-ch >1,83	62,4	12,6	112,3	2,5	0,014	
CD63 sk.	vWF >130 %	19,0	4,2	33,7	2,5	0,012	
CD42a/CD14, %	vWF >130 %	-1,1	-1,9	-0,3	-2,6	0,011	
	MPV >10,4 fl	-1,2	-2,0	-0,4	-2,9	0,004	
CD42a/CD14 sk.	MPV >10,4 fl	-135,6	-208,5	-62,7	-3,7	<0,001	
CD42a sk.	TC >5,2 mmol/l	395,4	5,5	785,2	2,0	0,047	
	(grupėje su CD14)	TC/DTL-ch >6,0	-416,4	-718,0	-114,9	-2,7	0,007
CD14 sk.	MPV >10,4 fl	-626,6	-1185	-68,6	-2,2	0,028	
CD14, %	MPV >10,4 fl	-0,6	-1,2	-0,05	-2,1	0,033	

4.2.8. Rizikos grupės kintamųjų, suskirstytų pagal kategorijas, prognozių požymių paieška

Pasinaudojant ankstesniu rizikos grupės fibrinogeno, agregacijos su TRAP agonistu, vWF, bendrojo cholesterolio, triacilglicerolių, DTL cholesterolio, MTL cholesterolio, CRB, gliukozės ir MPV rezultatų skirstymu į kategorijas (normalūs prieš nukrypusius) ir papildomai pasitelkus nerimo buvimo bei laboratorinio metabolinio sindromo pagrindo buvimo faktus, kategorijos buvo tarpusavyje įvertintos Mantel-Haenszel metodu.

Kaip ir tikėtasi, vadovaujantis VULSK LMC nustatytais DTL-ch bei gliukozės rekomenduojamomis normos vertėmis, galima prognozuoti biocheminės metabolinio sindromo trijulės buvimą. Esant sumažėjusiai DTL-ch koncentracijai šansų santykis turėti visus tris biocheminius metabolinio sindromo žymenis yra 3,41 (chi kvadratas 7,464, 95 % PI 1,37–8,53, $p=0,009$), o padidėjusiai gliukozės koncentracijai šansų santykis yra 2,95 (chi kvadratas 5,023, 95 % PI 1,11–7,82, $p=0,030$). Kitų veiksnių (fibrinogenas, vWF, TRAP agregacija, TG, TC, MTL-ch, CRB, MPV) įtaka sindromo diagnostikai nenustatyta.

Įvairių rizikos grupės laboratorinių rodiklių prognoziniai požymiai širdies ir kraujagyslių ligų požiūriu apibendrinti 17 lentelėje.

MPV verčių didėjimą prognozuoti leidžia CRB vertės, atsižvelgiant į faktą, kad normalios širdies ir kraujagyslių ligų požiūriu vertės yra mažesnės nei 1,0 mg/l. Jei CRB rezultatai didesni nei 1,0 mg/l, tikėtina, MPV vertės taip pat viršys nustatytas normos ribas (10,4 fl), ir atvirkščiai (šansų santykis 2,46, chi kvadratas 4,017, 95 % PI 1,00–6,05, $p=0,050$).

Tačiau padidėjusias fibrinogeno vertes lemia patologiškai didelės trombocitų agregacijos su TRAP agonistu vertės. TRAP viršijus normą, šansų santykis nustatyti padidėjusią fibrinogeno koncentraciją yra 5,27 (chi kvadratas 8,576, 95 % PI 1,57–17,67, $p=0,007$).

Iš rizikos grupės pašalinus lygias nuliui CyPA vertes $\mu\text{g/ml}$ vienetais, nustatyta, kad padidėjusias triacilgliceridų vertes leidžia numatyti nerimo buvimo faktas, ir atvirkščiai (šansų santykis 5,12, chi kvadratas 6,731,

95 % PI 1,37–19,14, $p=0,015$). Čia taip pat egzistavo CRB ir MPV tarpusavio prognozavimo galimybė, tik šansų santykis buvo didesnis (3,87, chi kvadratas 5,268, 95 % PI 1,16–12,91, $p=0,028$).

17 lentelė. Tikimybė turėti 5–7 laboratorinius ŠKL rizikos veiksnius, atsižvelgiant į atskirų rodiklių ribines vertes. PI – pasikliautinis intervalas, NR – nereikšminga

Kintamoji	Ribinė vertė	Šansų santykis	95% PI	Chi kvadratas	p
Fibrinogenas, g/l	4,0	4,979	2,455–10,097	21,191	<0,001
TRAP, U	151	4,569	1,223–17,065	5,940	0,024
vWF, %	130	1,231	0,641–2,367	0,391	NR
TC, mmol/l	5,2	7,200	2,367–21,904	15,014	0,001
TG, mmol/l	1,8	6,156	2,948–12,854	25,691	<0,001
DTL-ch, mmol/l	0,91*	3,009	1,414–6,404	8,555	0,004
MTL-ch, mmol/l	3,5	4,271	1,926–9,469	13,860	<0,001
CRB, mg/l	3,0**	2,360	1,223–4,515	6,486	0,009
Gliukozė, mmol/l	6,1	4,481	1,788–11,233	11,425	0,001
MPV, fl	10,4	2,771	1,460–5,259	9,931	0,002
Nerimas	–	1,138	0,542–2,391	0,116	NR
3 MS žymenys	–	1,527	0,627–3,719	0,877	NR
CRB ir MPV	–***	2,778	1,170–6,595	5,640	0,021

* - vyrų ribinė vertė pagal VUL SK LMC deklaruojamas normalias ribas.

** - ribinė vertė, skirianti didelės ŠKL rizikos asmenis nuo likusių.

*** - taikytos atitinkamai tokios pačios atskirų analizių vertės.

4.3. Įvykio grupės duomenys

Iš viso ištirti 64 asmenys (amžiaus vidurkis 65 metai). Tarp jų buvo 47 vyrai (73,4 %, amžiaus vidurkis 63 metai) ir 17 moterų (26,6 %, amžiaus vidurkis 71 metai).

Laboratorinių tyrimų rezultatų ir apskaičiuotų lipidų indeksų verčių priklausomybė nuo amžiaus nustatyta DTL-ch ($r=0,267$, $p=0,033$), TG ($r=-0,440$, $p<0,001$), AI ($r=-0,445$, $p<0,001$), TC/DTL-ch ($r=-0,399$, $p=0,001$) ir

MTL-ch/DTL-ch ($r=-0,335$, $p=0,007$). Iš grupės pašalinus lygias nuliui CyPA vertes $\mu\text{g/ml}$, lipidų priklausomybė buvo panaši, tačiau išryškėjo statistiškai patikima amžiaus ir Tnl verčių koreliacija ($r=-0,594$, $p=0,042$).

18 lentelė. Įvykio ir kontrolinės grupių įverčių palyginimas (vertės nurodytos vidurkiais ir standartiniais nuokrypiais)

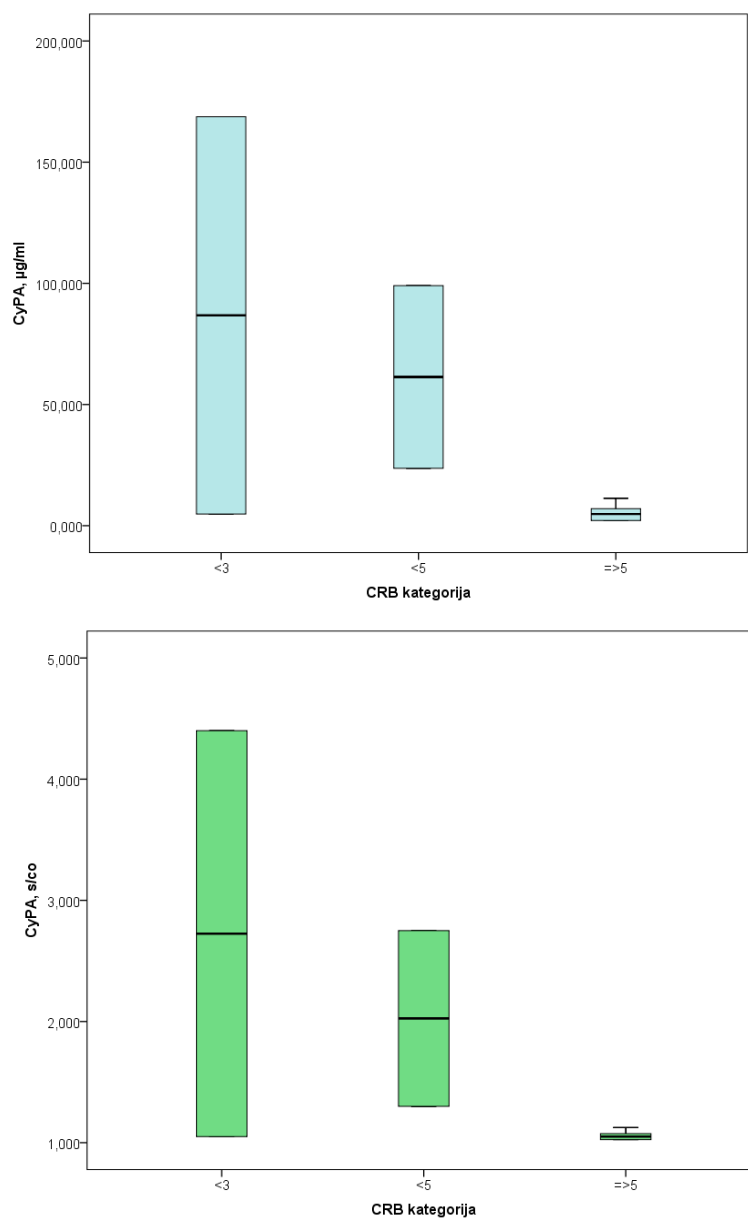
Kintamoji	Pilnų grupių palyginimas			Grupių palyginimas, pašalinus lygias nuliui CyPA vertes		
	Įvykio gr. (n=64)	Kontrolinė gr. (n=31)	p vertė	Įvykio gr. (n=12)	Kontrolinė gr. (n=28)	p vertė
CyPA, $\mu\text{g/ml}$	5,79±24,69	3,51±2,59	0,611	30,9±51,5	3,89±2,43	0,008
CyPA, s/co	1,04±0,49	1,91±0,66	<0,001	1,54±1,03	2,01±0,61	0,074
TC, mmol/l	5,68±1,57	4,39±0,46	<0,001	6,25±1,91	4,43±0,46	<0,001
TG, mmol/l	1,73±1,21	0,71±0,27	<0,001	2,02±1,06	0,71±0,27	<0,001
DTL-ch, mmol/l	1,07±0,33	1,55±0,28	<0,001	1,01±0,29	1,55±0,28	<0,001
MTL-ch, mmol/l	3,82±1,25	2,51±0,42	<0,001	4,31±1,53	2,56±0,38	<0,001
CRB, mg/l	26,6±45,5	0,43±0,39	0,002	32,7±56,8	0,45±0,40	0,004
Gliukozė, mmol/l	7,93±5,03	4,96±0,39	0,001	8,15±3,72	4,97±0,39	<0,001
TG/DTL-ch	1,92±1,62	0,48±0,21	<0,001	2,27±1,74	0,48±0,21	<0,001
AI	0,15±0,35	-0,36±0,21	<0,001	0,27±0,26	-0,36±0,20	<0,001
TC/DTL-ch	5,69±2,11	2,90±0,54	<0,001	6,60±2,94	2,94±0,51	<0,001
MTL-ch/DTL-ch	3,81±1,55	1,68±0,46	<0,001	4,55±2,29	1,72±0,44	<0,001
MTL-ch/CRB	1,32±1,78	8,65±4,08	<0,001	1,05±1,73	8,67±4,18	<0,001
CRB/MTL-ch	10,2±21,3	0,17±0,15	0,010	13,1±31,2	0,17±0,16	0,032
TC/CRB	2,02±2,91	15,27±6,90	<0,001	1,50±2,39	15,14±7,12	<0,001
CRB/TC	6,16±12,20	0,10±0,09	0,007	7,76±17,12	0,10±0,09	0,021
DTL-ch/CRB	0,44±0,87	5,49±2,68	<0,001	0,24±0,36	5,38±2,73	<0,001
CRB/DTL-ch	34,3±71,6	0,29±0,29	0,010	53,2±120,5	0,31±0,31	0,023
lg[CRB/DTL-ch]	0,90±0,77	-0,66±0,30	<0,001	1,10±0,77	-0,65±0,31	<0,001

Lyginant vyrų ($n=47$) ir moterų ($n=17$) laboratorinių tyrimų rezultatų skirtumus išryškėjo triacilglicerolių ir DTL cholesterolio vidurkių skirtumai: moterų triacilglicerolių koncentracija mažesnė už vyrų ($1,12\pm0,60$ mmol/l ir $1,95\pm1,30$ mmol/l, $p=0,014$), o DTL cholesterolio – didesnė ($1,27\pm0,26$ mmol/l ir $1,00\pm0,33$ mmol/l, $p=0,003$). Aterogeniškumo indeksas

tiriamiesiems vyrams buvo statistiškai patikimai didesnis nei moterims ($0,24 \pm 0,34$ ir $-0,10 \pm 0,23$, $p < 0,001$). Panašiai vyrų nenaudai skyrėsi TC/DTL-ch ir MTL-ch/DTL-ch santykių vertės (p buvo $\leq 0,017$).

Įvykio grupės rezultatai 18 lentelėje palyginami su kontrolinės grupės rezultatais. Taip pat pateikiamas ir šių dviejų grupių palyginimas pašalinus lygias nuliui CyPA vertes $\mu\text{g/ml}$.

14 pav. Įvykio grupės CyPA verčių priklausomybė nuo CRB rezultatų kategorijos



4.3.1. Įvykio grupės CRB rezultatų skirstymas pagal kategorijas

Kaip ir rizikos grupėje, CRB vertės buvo skirstomos į keturias kategorijas. Tiriamųjų skaičiai pogrupiuose pasiskirstė taip: <1,0 mg/l CRB rezultatų buvo 5 (7,8 %), 1,0–3,0 mg/l – 13 (20,3 %), 3,0–5,0 mg/l – 9 (14,1 %), o didesnių nei 5,0 mg/l – 37 (57,8 %). Lyginant laboratorinių tyrimų rezultatų vidurkius, nustatyta dalinė DTL cholesterolio koncentracijos priklausomybė nuo CRB kategorijos. DTL-ch vidurkių skirtumas tarp CRB kategorijų buvo statistiškai reikšmingas ($p=0,010$), tačiau didžiausių CRB verčių kategorijoje DTL-ch vertės buvo gerokai mažesnės nei likusiose.

Nors CyPA vidurkių ir $\mu\text{g/ml}$, ir s/co vienetais skirtumas nebuvo patikimas, 1,0–5,0 mg/l CRB grupėje jos buvo kiek didesnės, nei tiriamųjų, kurių CRB koncentracijos buvo mažos ar labai didelės. Iš grupės pašalinus lygias nuliui CyPA vertes $\mu\text{g/ml}$, CyPA vidurkių skirtumas vis dar buvo statistiškai nereikšmingas ($p=0,095$), tačiau pokyčio tendencijos buvo CyPA verčių mažėjimo kryptimi – tiesiškumo p vertės buvo $\leq 0,036$ (žr. 14 pav.). Lipidų apykaitos žymenų ir CRB santykių priklausomybė nuo CRB kategorijos iš esmės buvo priežastinė, o jų verčių pokyčiai atitiko rizikos grupės pokyčius (žr. 6 pav. 4.2.2 skyriuje): visų nagrinėtų rodiklių skirtumo bei tiesiškumo p vertės buvo $< 0,019$.

4.3.2. Koreliacijos įvykio grupėje

Vertinant visos įvykio grupės ($n=64$) kintamųjų tarpusavio ryšius, lipidų apykaitos žymenų (TC, TG, DTL-ch ir MTL-ch) koreliacijos, kaip ir rizikos grupėje, buvo tokios, kokių ir tikėtasi. TC koreliacija su kitomis lipidų frakcijomis buvo statistiškai patikima (su TG $r=0,379$, $p=0,002$; su MTL-ch $r=0,952$, $p<0,001$). Šioje grupėje taip pat gauta reikšminga neigiama DTL-ch sąsaja su triacilgliceroliais ($r=-0,459$; $p<0,001$). DTL-ch koreliacija su TC ir MTL-ch buvo silpna, tačiau statistiškai patikima (atitinkamai $r=0,319$, $p=0,010$ ir $r=0,283$, $p=0,023$).

Įvykio grupėje uždegimo žymuo CRB buvo statistiškai reikšmingai susijęs su gliukoze ($r=0,273$; $p=0,029$) ir kreatininu ($r=0,387$; $p=0,002$).

Egzistavo statistiškai patikima neigiama CRB ir lipidų verčių koreliacija: su TC $r=-0,289$, $p=0,021$, su DTL-ch $r=-0,346$, $p=0,005$, o su MTL-ch $r=-0,259$; $p=0,039$. Be sąsajų su CRB, kreatininas dar koreliavo su gliukoze ($r=0,517$; $p<0,001$) ir TG ($r=0,288$; $p=0,021$). Kreatinino ryšys su CRB ir triacilgliceroliais tikriausiai lėmė jo koreliaciją su aterogeniškumo indeksu ($r=0,304$; $p=0,015$) bei visais lipidų apykaitos žymenų ir CRB santykiais. Pastarųjų Spirmeno koeficientai buvo teigiami arba neigiami (priklausomai nuo CRB padėties formulėje), 0,362–0,373 ribose, koreliacijų p vertės $\leq 0,003$.

Nustatyta kai kurių lipidų (TC, MTL-ch) ir CRB santykių koreliacija su gliukozės koncentracija. Spirmeno koeficientai buvo atitinkamai 0,250 ir 0,256 (su minuso ženklu ar be jo), o p vertės $\leq 0,047$.

Ciklofilino A įverčiai $\mu\text{g/ml}$ ir s/co vienetais įvykio grupėje koreliavo su kreatinino (atitinkamai $r=0,251$, $p=0,046$ ir $r=0,308$, $p=0,013$) ir troponino I (atitinkamai $r=-0,272$, $p=0,030$ ir $r=-0,255$, $p=0,042$) koncentracijomis.

Iš įvykio grupės pašalinus lygias nuliui CyPA vertes $\mu\text{g/ml}$, neliko CyPA verčių koreliacijų, o daugelis kitų sąsajų buvo panašios. Šioje palyginti nedidelėje grupėje ($n=12$) atsirado keletas širdies ir kraujagyslių ligų požiūriu įvykio grupei reikšmingų koreliacijų. Troponino I vertės statistiškai patikimai koreliavo su MTL-ch ($r=0,587$; $p=0,045$), TC/DTL-ch santykiu ($r=0,657$; $p=0,020$) ir MTL-ch/DTL-ch santykiu ($r=0,762$; $p=0,004$).

4.3.3. Įvykio grupės nukrypusių laboratorinių tyrimų rezultatų vertinimas

Kaip ir rizikos grupėje, įvykio grupėje buvo palyginti laboratorinių tyrimų rezultatai atsižvelgiant į nukrypimą nuo normos ribų. Statistiškai reikšmingi skirtumai apibendrinti 19 ir 20 lentelėse. Esminės įžvalgos yra susijusios su lipidų apykaitos žymenų, jų santykių bei lipidų ir CRB santykių pokyčiais. Tarp kitų analizių pažymėtinos didesnės CyPA vertės padidėjusių triacilglicerolių rezultatų grupėje, nors jų statistinio reikšmingumo vertė buvo didesnė, nei nusistatytas 0,05 kriterijus (19 lentelė).

19 lentelė. Įvykio grupės kintamųjų vidurkių palyginimas atsižvelgiant į TC ir TG verčių nukrypimus nuo normos (vertės nurodytos vidurkiais ir standartiniais nuokrypiais)

Kintamoji	Norma	Patologija	p
TC, mmol/l	<5,2 (n=27)	≥5,2 (n=37, 57,8 %)	
TG, mmol/l	1,22±1,30	2,11±1,41	0,003
DTL-ch, mmol/l	0,96±0,34	1,15±0,31	0,027
MTL-ch, mmol/l	2,71±0,72	4,62±0,88	<0,001
CRB, mg/l	43,6±60,4	14,2±24,6	0,010
MTL-ch/DTL-ch	3,08±1,13	4,34±1,61	0,001
CRB/MTL-ch	19,6±29,7	3,3±6,4	0,002
CRB/DTL-ch	61,6±100,4	14,3±26,8	0,008
lg[CRB/DTL-ch]	1,13±0,91	0,73±0,60	0,036
TG, mmol/l	≤1,8 (n=42)	>1,8 (n=22, 34,4 %)	
CyPA, µg/ml	1,44±6,04	14,08±40,60	0,051*
CyPA, s/co	0,96±0,11	1,20±0,82	0,065*
TC, mmol/l	5,22±1,27	6,56±1,74	0,001
DTL-ch, mmol/l	1,16±0,32	0,90±0,29	0,003
MTL-ch, mmol/l	3,56±1,15	4,30±1,32	0,025
TC/DTL-ch	4,69±1,22	7,60±2,14	<0,001
MTL-ch/DTL-ch	3,22±1,12	4,95±1,64	<0,001

* – reikšmingumo kriterijus <0,05 viršytas.

4.3.4. Įverčių priklausomybės nuo bendro rizikos veiksnių skaičiaus įvykio grupėje

Grupių, suskirstytų pagal nukrypusių laboratorinių tyrimų rezultatų bendrą skaičių, vidurkių palyginimas pateikiamas 7 ir 8 prieduose. Įvykio grupėje nagrinėti šie laboratoriniai tyrimai (rizikos veiksniai): bendrojo cholesterolio, triacilglicerolių, DTL cholesterolio, MTL cholesterolio, CRB, gliukozės. Buvo gauti statistiškai reikšmingi lipidų apykaitos žymenų ir jų santykių, taip pat ciklofilino A rezultatų abiem matavimo vienetais pokyčiai.

20 lentelė. Įvykio grupės kintamųjų vidurkių palyginimas atsižvelgiant į DTL-ch, MTL-ch ir gliukozės rezultatų nukrypimus nuo normos (vertės nurodytos vidurkiais ir standartiniais nuokrypiais)

Kintamoji	Norma	Patologija	p
DTL-ch, mmol/l	V. >0,91; M. >1,20 (bendras n=33)	V. ≤0,91; M. ≤1,20 (bendras n=31, 48,4 %)	
CRB, mg/l	11,97±20,93	42,23±58,18	0,007
MTL-ch/CRB	1,76±1,98	0,85±1,42	0,040
CRB/MTL-ch	3,71±7,87	17,08±28,08	0,011
TC/CRB	2,74±3,39	1,25±2,07	0,039
CRB/TC	2,41±5,07	10,16±15,91	0,010
MTL-ch, mmol/l	2,6–3,5 (n=25)	>3,5 (n=39, 60,9 %)	
TC, mmol/l	4,19±0,72	6,63±1,18	<0,001
TG, mmol/l	1,33±0,63	1,99±1,41	0,033
DTL-ch, mmol/l	0,96±0,35	1,14±0,31	0,030
CRB, mg/l	44,29±62,30	15,31±25,27	0,012
TC/DTL-ch	4,83±1,61	6,24±2,22	0,008
CRB/TC	12,01±17,53	2,42±3,97	0,002
CRB/DTL-ch	64,1±103,8	15,2±26,9	0,007
Gliukozė, mmol/l	4,2–6,1 (n=30)	>6,1 (n=34, 53,1 %)	
CRB, mg/l	13,59±21,96	38,13±56,84	0,030
CRB/MTL-ch	4,22±8,23	15,45±27,26	0,034
CRB/TC	2,86±5,35	9,08±15,50	0,041
CRB/DTL-ch	14,4±22,4	51,9±93,1	0,035

4.3.5. Įvykio grupės rezultatų regresinė analizė

Pagal aprašytas statistiškai patikimas įvykio grupės koreliacijas kiekvienam laboratoriniam rizikos veiksniai buvo taikomi tiesinės regresinės analizės metodai. CyPA, gliukozės ir TnI patikimų regresijos modelių nustatyti nepavyko. Ieškant kreatinino verčių sąsajų, nustatytas statistiškai patikimas ryšys su gliukoze, tačiau regresijos analizėje taikant konstantą modelio determinacijos koeficientas yra per mažas, todėl modelio patikimumas yra abejotinas. Jeigu kreatinino modeliuose konstanta netaikoma, ryšys su gliukoze tampa patikimas. 21 lentelėje taip pat pateikiamas kreatinino ir dviejų

nepriklausomų kintamųjų (gliukozės ir CyPA s/co vienetais) regresijos modelis be konstantos. CRB taikyto regresijos modelio su DTL-ch ir MTL-ch determinacijos koeficientas buvo artimas nusistatytam vertinimo kriterijui $r^2 \geq 0,25$.

21 lentelė. Įvykio grupės kreatinino ir CRB verčių tiesinės regresinės analizės rezultatai

Kintamoji	Modelis	B	t	p	VIF	r ²
Kreatininas, μmol/l	(konstanta)	60,452	2,474	0,016		0,063
	Gliukozė, mmol/l	5,336	2,074	0,045	1,000	
Kreatininas, μmol/l	CyPA, s/co	46,490	2,699	0,009	2,365	0,526
	Gliukozė, mmol/l	6,455	3,049	0,003	2,365	
CRB, mg/l	(konstanta)	113,862	5,399	<0,001		0,230
	DTL-ch, mmol/l	-41,936	-2,662	0,010	1,053	
	MTL-ch, mmol/l	-11,092	-2,650	0,010	1,053	

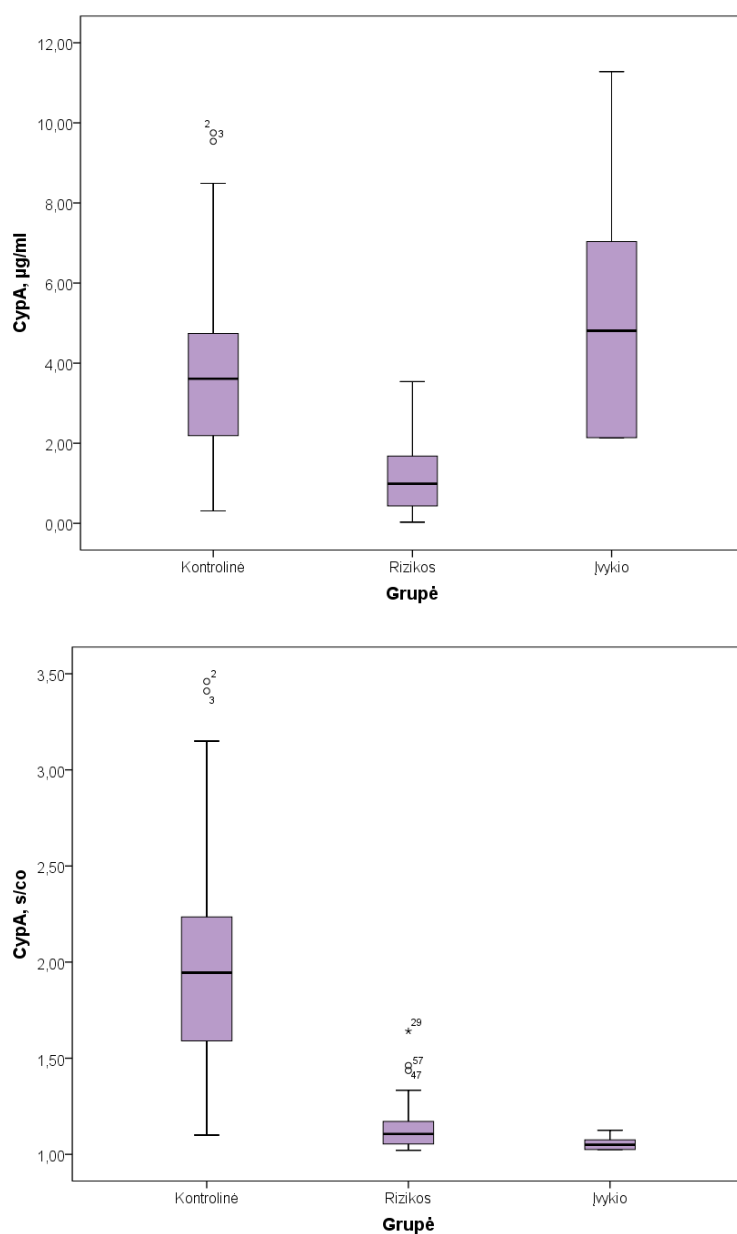
4.4. Trijų grupių palyginimas

Rizikos ir įvykio grupėse buvo atliktas kreatinino tyrimas. Šių dviejų grupių kreatinino vertės skyrėsi statistiškai patikimai: 76 ± 10 μmol/l vs 103 ± 107 μmol/l, $p=0,002$. Lyginamųjų grupių aterosklerozės rizikos veiksnių (bendrojo cholesterolio, TG, DTL cholesterolio, MTL cholesterolio, CRB ir gliukozės), jų santykių, taip pat lipidų ir CRB santykių vidurkiai skyrėsi statistiškai reikšmingai (daugeliu atvejų p buvo $<0,001$ ir visada $<0,05$).

Ciklofilinas A trijose grupėse buvo vertinamas dviem aspektais. Pirmiausia, palyginti visų tyrime gautų rezultatų vidurkiai. Vėliau, pašalinus nulinius rezultatus μg/ml vienetais, atliktas papildomas palyginimas. Antra, CyPA rezultatai vertinti dviem vienetais: μg/ml ir s/co. Kontrolinės ir rizikos grupių CyPA rezultatai, vertinant abiem vienetais, skyrėsi statistiškai reikšmingai ($p < 0,001$), o reikšmės buvo didesnės kontrolinėje grupėje. Vertinant visus kontrolinės ir įvykio grupių rezultatus, statistiškai reikšmingai skyrėsi tik CyPA rezultatai s/co vienetais ($p < 0,001$). Iš analizės pašalinus nulinius rezultatus, nustatytas statistiškai reikšmingas CyPA vidurkių skirtumas abiem

matavimo vienetais (p atitinkamai buvo 0,008 ir 0,007). Palyginus rizikos ir įvykio grupes nustatytas statistiškai reikšmingas CyPA verčių skirtumas abiem vienetais tik jei vertinami rezultatai be nulinių verčių (žr. 15 pav.). Vertinant CyPA vertę prognozuotos ŠKL, nustatyta tik 21 % didesnė tikimybė sirgti, kai CyPA vertės s/co vienetais yra didesnės nei 1,04 (įvykio grupės vidurkis) (šansų santykis 0,210, 95 % PI 0,097–0,455, chi kvadratas 17,648, $p < 0,001$). Prognozuoti metabolinio sindromo trijų biocheminių žymenų buvimą CyPA vertėmis nebuvo galima.

15 pav. Kontrolinės, rizikos ir įvykio grupės CyPA verčių palyginimas



Lipidų apykaitos žymenų santykiams bei jų santykiams su CRB įvertinti ŠKL ir metabolinio sindromo požiūriu taikėme pagal anksčiau aprašytą metodą apskaičiuotas jų ribines vertes. Ribinės santykių vertės ir nustatyti ŠKL išsivystymo šansų santykiai pateikiami 22 lentelėje.

22 lentelė. Tikimybė sirgti širdies ir kraujagyslių ligomis, atsižvelgiant į lipidų apykaitos žymenų santykių ribines vertes. PI – pasikliautinis intervalas

Kintamoji	Ribinė vertė	Šansų santykis	95 % PI	Chi kvadratas	p
TG/DTL-ch	2,39	0,569	0,293–1,104	2,823	NR
AI	0,26	0,529	0,292–0,959	4,467	0,036
TC/DTL-ch	6,00	0,547	0,301–0,994	3,965	0,048
MTL-ch/DTL-ch	3,94	0,767	0,427–1,377	0,791	NR
MTL-ch/CRB	2,32	0,320	0,159–0,646	10,708	0,001
CRB/MTL-ch	1,83	8,455	4,148–17,233	40,737	<0,001
TC/CRB	3,53	0,281	0,137–0,578	12,830	0,001
CRB/TC	1,19	12,333	5,736–26,521	53,312	<0,001
DTL-ch/CRB	0,63	0,337	0,167–0,681	9,697	0,002
CRB/DTL-ch	7,87	9,977	4,712–21,124	44,253	<0,001
lg[CRB/DTL-ch]	0,73	8,163	4,201–15,859	43,983	<0,001

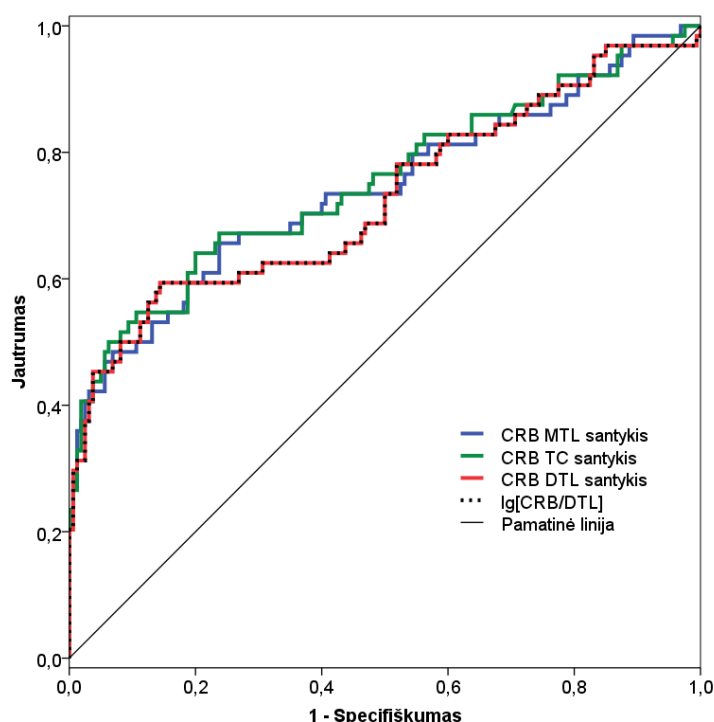
23 lentelė. Tikimybė turėti tris biocheminius metabolinio sindromo žymenis, atsižvelgiant į lipidų apykaitos žymenų santykių ribines vertes. PI – pasikliautinis intervalas

Kintamoji	Ribinė vertė	Šansų santykis	95 % PI	Chi kvadratas	p
TC/DTL-ch	6,00	3,265*	1,797–4,734*	24,555	<0,001
MTL-ch/DTL-ch	3,94	4,628	1,454–14,729	7,133	0,009
CRB/DTL-ch	7,87	2,240*	0,096–4,383*	5,647	0,041
lg[CRB/DTL-ch]	0,73	2,667*	0,543–4,792*	8,947	0,014

* - logaritminė šansų santykio ir jo pasikliautinio intervalo išraiška.

Panašiai 23 lentelėje apibendrinti tik statistiškai reikšmingi trijų biocheminių metabolinio sindromo žymenų buvimo šansų santykiai. CRB esant skaitiklyje, šansų santykiai yra didžiausi, o vertinant lipidų ir CRB santykių ROC kreives nustatytas kaip tik didelis šių žymenų tikslumas diferencijuojant ŠKL (AUC buvo 0,724–0,752 ribose) (16 pav.). Tarp kitų analičių kreatininas, CRB ir gliukozė buvo tos, kurių AUC vertės tenkino tikslaus ŠKL žymens kriterijus (AUC buvo >0,5, atitinkamai 0,616, 0,739 ir 0,668, $p \leq 0,007$). Vien iš lipidų apykaitos žymenų sudarytų santykių ROC kreivių rezultatai netenkino kriterijų.

16 pav. ROC kreivės ŠKL prognozuoti. Čia CRB/MTL-ch santykio AUC=0,741 (95 % PI 0,661–0,821, $p < 0,001$), CRB/TC santykio AUC=0,752 (95 % PI 0,673–0,831, $p < 0,001$), CRB/DTL-ch santykio AUC=0,727 (95 % PI 0,645–0,809, $p < 0,001$) ir $\lg[\text{CRB/DTL-ch}]$ AUC=0,727 (95 % PI 0,645–0,809, $p < 0,001$)



Pavieniai tradiciniai ŠKL rizikos veiksniai, tokie kaip DTL-ch ar MTL-ch, nepaisant ŠKL išsivystymo fakto, padidina trijų metabolinio sindromo

biocheminių žymenų buvimo riziką: DTL-ch reikšmingai – 3,7 karto (logaritminė šansų santykio vertė 3,689, 95 % PI 1,564–5,813, chi kvadratas 20,642, $p=0,001$), o MTL-ch nedaug – apie 30 % (šansų santykis 0,316, 95 % PI 0,100–0,997, chi kvadratas 4,003, $p=0,049$). Asmenims, kurie neserga ŠKL, trijų metabolinio sindromo biocheminių žymenų buvimo riziką didina vWF reikšmių padidėjimas (šansų santykis 2,724, 95 % PI 0,991–7,487, chi kvadratas 4,013, $p=0,052$).

5. REZULTATŲ APITARIMAS

5.1. Uždegimo rodiklių vertinimas

5.1.1. C reaktyvusis baltymas

Daugelyje studijų su žmonėmis pasikliaujama įvairių biožymenų tyrimais, pavyzdžiui, C reaktyviojo baltymo. Jais siekiama atrinkti biomedicininiam tyrimui tinkamus asmenis [121], nustatyti jų diagnostinę, prognostinę vertę [123–125], ieškoti naujų biožymenų. Uždegimo procesų svarba aterosklerozės ir ūminių koronarinių ligų vystymuisi plačiai tyrinėta. Patologiniais tyrimais aterosklerozinėse plokštelėse nustatytos aktyvaus uždegimo vietos, o sisteminis uždegimo atsakas sergantiesiems širdies ir kraujagyslių ligomis pasireiškia padidėjusiomis CRB, interleukino-6 serumo, amiloido A, CD40 ligando ar kitų uždegimo kaskadų baltymų koncentracijomis. Tarp šių CRB yra labiausiai tyrinėjamas [121, 174], o didelio jautrumo CRB (hs-CRB) metodai dabar yra plačiai prieinami [121]. Mūsų tyrime naudotas didelio jautrumo imunoturbidimetrinis CRB metodas.

Hs-CRB sąsajas su ŠKL puikiai apibūdina kelios praėjusio ir dabartinio šimtmečių sandūros klinikinės studijos. CARE (angl. *The Cholesterol and Recurrent Events*) studija nustatė baltymo ryšį su pasikartojančiais ŠKL epizodais, o statiniais gydomų individų serumo hs-CRB koncentracijos buvo mažesnės. Statinų gydymasis poveikis buvo gerokai stipresnis tiems, kurių pradinės hs-CRB koncentracijos buvo padidėjusios [175]. AFCAPs/TexCAPS (angl. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*) studija įrodė, kad gydymas statiniais mažina hs-CRB koncentraciją nepriklausomai nuo pradinės bendrojo cholesterolio koncentracijos, o gydymasis poveikis nepriklausomai nuo pradinės MTL cholesterolio koncentracijos geresnis, kai hs-CRB vertės padidėjusios [176]. Panašius duomenis užregistravo ir PRINCE (angl. *Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation*) studijos autoriai [121]. 22-iejų studijų metaanalizės duomenimis, $\geq 3,0$ mg/l hs-CRB koncentracijos yra siejamos su 60 % didesne ŠKL rizika [29]. Nors dabartinėse atrankos,

diagnostikos ir prognozavimo rekomendacijose CRB nėra [57], rezultatų padidėjimas lėtinio širdies nepakankamumo atvejais pagal NYHA (Niujorko širdies asociacijos) klasifikaciją leidžia vertinti ligos sunkumą ir prognozuoti eigą [57, 122].

Gerai žinoma, kad CRB vertės gali padidėti ir dėl uždegimo kilmės procesų, tokių kaip infekcijos (sukeltos bakterijų, virusų ar grybelių), poinfekcinės alerginės komplikacijos (reumatoidinis artritas ar mazginė eritema), Krono liga, psoriazinis artritas, sisteminiai vaskulitai, traumos (chirurgija, kaulų lūžiai, nudegimai) ir t. t. [174]. Tačiau dabartiniais didelio jautrumo CRB metodais, kurių apatinė nustatymo riba yra gerokai mažesnė nei 1,0 mg/l (jaunų suaugusiųjų vidurkis, literatūros duomenimis, yra 0,8 mg/l [174]; mūsų duomenimis – 0,43 mg/l), klinikinėje praktikoje galima patikimai diferencijuoti asmenis, kuriems ŠKL rizika padidėjusi, ir sveikuosius. Dar 2003 m. Amerikos širdies asociacija (angl. AHA, *American Heart Association*) ir Ligų kontrolės ir prevencijos centras (angl. CDC, *Center of Disease Control and Prevention*) savo rekomendacijose pasiūlė CRB vertes skirstyti į tris grupes: <1 mg/l, 1–3 mg/l ir >3 mg/l. Šis modelis yra priimtinas klinikinėje praktikoje, nes kartu su kitais ŠKL rizikos veiksniais asmenų, kurių CRB vertės 1–3 mg/l, ŠKL rizika yra padidėjusi apie 50 %, o individų, kurių CRB koncentracija didesnė nei 3 mg/l, rizika yra dvigubai didesnė, nei asmenų, kurių CRB vertės <1 mg/l. Turint tai omenyje, pirmosios grupės asmenys yra įvardijami kaip mažos rizikos grupė. Vidurinės grupės rizika yra vidutinio lygmens, o trečiosios grupės asmenų ŠKL rizika yra padidėjusi [104, 174]. Didesnės nei 10 mg/l CRB vertės turi būti tinkamai įvertintos dėl galimų uždegimo kilmės procesų [174].

Mūsų tyrimo vienas iš tikslų buvo ištirti klasikinių (dislipidemija) ir naujų (fibrinogenas, vWF, MPV) ŠKL rizikos veiksnių pokyčių priklausomybę nuo CRB rezultatų, kai jie skirstomi į kategorijas. Kadangi VULSK LMC deklaruojamos normalios CRB vertės yra <5,0 mg/l, skirtingai nei AHA ir CDC siūlomas modelis, šiame tyrime CRB rezultatai buvo skirstomi į keturias grupes: pirmoji grupė – CRB rezultatai <1,0 mg/l, antroji – 1,0–3,0 mg/l, trečioji – 3,0–5,0 mg/l ir ketvirtoji – >5,0 mg/l. Buvo iškelta hipotezė, kad

tradicinių ir naujų biocheminių ŠKL rizikos veiksnių vertės didėja didėjant CRB koncentracijai, vadinasi, ir ŠKL rizika didėja. Pavyzdžiui, *Cozlea* ir bendraautoriai ŠKL riziką vertino pagal SCORE diagramas ir nustatė CRB verčių ir ŠKL rizikos priklausomybę [177]. *Marcucci* ir bendraautoriai pagal CRB vertes vertino mirštamumą nuo miokardo infarkto [126]. Tačiau šių autorių ribinės CRB vertės buvo gana aukštos (atitinkamai 10,0 ir 12,0 mg/l).

Rizikos grupėje buvo nustatytas statistiškai patikimas fibrinogeno ir vWF vidurkių skirtumas tarp keturių CRB grupių. Pažymėtina, kad aukštesnių CRB verčių grupėse (pradedant 3,0 mg/l riba) fibrinogeno koncentracijos viršijo normalias vertes (>4,0 g/l), o vWF aktyvumas didėjo, tačiau buvo normos ribose. Kadangi lipidų apykaitos žymenų, bendrojo kraujo tyrimo rodiklių ir daugelio trombocitų tėkmės citometrijos tyrimų rezultatų priklausomybės nuo CRB kategorijos nenustatyta, išsikeltą hipotezę iš esmės būtų galima atmesti. Fibrinogeno ir vWF kitimai čia labiau atskleidžia uždegimo procesų ryšius, nes visi trys žymenys priklauso ūmios uždegimo fazės baltymams [109, 178]. Kita vertus, taikant įvairius bendrojo cholesterolio, MTL-cholesterolio, DTL-cholesterolio ir CRB santykių derinius galima gauti papildomos informacijos. Reikšmingiausiai skirtingose CRB kategorijose kito bendrojo cholesterolio ir CRB santykio (mažėjo) bei CRB ir DTL-cholesterolio santykio (didėjo) vertės, o CRB patikimą ryšį su nagrinėtais lipidų ir CRB santykiais patvirtina taikyti regresijos modeliai. Lipidų ir CRB santykiai, mūsų žiniomis, iki šiol ŠKL moksliniuose tyrimuose nebuvo taikomi (žr. 5.2.3 skyrių).

Taikant AHA ir CDC siūlomą CRB skirstymo į kategorijas modelį, statistiškai patikimi fibrinogeno ir vWF pokyčiai išliko, o kitų analizių skirtumai buvo nereikšmingi, kaip ir pradiniame mūsų modelyje, išskyrus kai kuriuos trombocitų funkcijos žymenis (apie juos plačiau kitame skyriuje). Tai yra pagrindas manyti, kad mūsų modelis iš keturių kategorijų taip pat yra tinkamas naudoti. Skirtingai nei minėtas *Cozlea* ir bendraautorių tyrimas, dauguma mūsų rizikos grupės tiriamųjų CRB koncentracijų buvo <10,0 mg/l (153/160, 95,6 %). Galime daryti prielaidą, kad mūsų populiacijos ŠKL rizika turėtų būti mažesnė. Tačiau galutiniam įvertinimui reikalingi papildomi duomenys, tokie kaip

sistolinis kraujospūdis [177]. Įvykio grupės CRB rezultatų skirstymas į grupes atskleidė tik DTL-ch ir naujo žymens ciklofilino A statistiškai patikimus skirtumus.

Tiriamųjų, sergančių ŠKL (pvz., miokardo infarktu), CRB vertės buvo statistiškai patikimai didesnės nei rizikos grupėje ($3,35 \pm 3,90$ mg/l vs $26,6 \pm 45,5$ mg/l, $p < 0,001$). Wang ir bendraautorai pateikia panašius duomenis. Jų CRB vertės buvo didesnės miokardo infarktu sergančių asmenų grupėje nei sveikųjų ($1,35 \pm 1,03$ mg/l vs $8,91 \pm 2,12$ mg/l, $p < 0,05$) [123]. Martin-Popovic ir bendraautorių tyrime lyginti sveiki asmenys ir pacientai, patyrę paroksizminį išeminį priepuolį. CRB buvo atitinkamai 4,5 (2,8–5,8) mg/l ir 8,5 (6,7–14,9) mg/l ($p < 0,001$) [179]. Visgi autoriai neatskyrė ligos paveiktųjų nuo asmenų, kurie yra veikiami tik rizikos veiksnių.

Įdomus CRB rezultatų vertinimo būdas yra palyginimas su bendru laboratorinių ŠKL rizikos veiksnių skaičiumi. Kiek panašų, tačiau atvirkštinį CRB vertinimo metodą taikė Xue ir bendraautorai. Pagal AHA rekomendacijas jie sudarė idealių širdies ir kraujagyslių ligų požūrių veiksnių (pvz., daržovių vartojimas, nerūkymas, tinkamas fizinis aktyvumas, dislipidemijos nebuvimas, normali gliukozės koncentracija ir pan.) sąrašą ir įvertino CRB koncentracijų pokyčių priklausomybę nuo bendro idealių veiksnių skaičiaus (iš viso nuo 0 iki 7). Rezultatai rodo, kad bendroje populiacijoje ir cukrinio diabeto ligonių grupėje CRB vertės mažėja daugėjant idealių veiksnių [180]. Mūsų tyrime CRB buvo įvertintas priešinga linkme. Visų pirma pasirinkta populiacija, kurioje tiriamieji yra paveikti rizikos veiksnių: rūko, visiems nustatyta vienokia ar kitokia dislipidemija, tam tikrai daliai rastos padidėjusios gliukozės, fibrinogeno koncentracijos, MPV vertės. Iš viso buvo vertinama 10 laboratorinių rizikos veiksnių, o tiriamieji jų iš viso turėjo nuo 2 iki 7. Priklausomai nuo bendro veiksnių skaičiaus mūsų tiriamųjų CRB vertės didėjo nuo $1,17 \pm 0,82$ mg/l iki $4,93 \pm 6,09$ mg/l ($p = 0,005$). Be to, pagal mūsų CRB kategorijų modelį asmenys, veikiami penkių ir daugiau rizikos veiksnių, patenka į trečiąją CRB kategoriją, o ŠKL rizika jiems yra padidėjusi. Taip pat nustatėme, jog CRB $> 3,0$ mg/l vertės apie 2,4 karto padidina riziką turėti 5–7 laboratorinius ŠKL rizikos veiksnius.

Kitas literatūroje CRB rezultatų vertinimo aspektas yra metabolinį sindromą turinčių asmenų CRB verčių palyginimas. Pavyzdžiui, statistiškai reikšmingai CRB vertės skyrėsi *Vonbank* ir bendraautorių tyrime (vidurkiai 4,5 mg/l, 3,7 mg/l, $p < 0,001$), o atsižvelgus ir į angiografiškai patvirtintą koronarinių arterijų ligą, CRB koncentracijos buvo dar didesnės (vidurkis 4,8 mg/l) [181]. *Chiu* ir bendraautoriai savo rezultatais taip pat parodė CRB vidurkių skirtumus tarp nepaveiktųjų ir paveiktųjų metabolinio sindromo (atitinkamai medianos 0,94 mg/l ir 1,17 mg/l, o pirmo ir trečio kvartilių ribos atitinkamai 0,47–1,70 mg/l ir 0,89–3,54 mg/l, $p < 0,001$) [182]. Panašiai *Sugimori* ir bendraautoriai nustatė, kad hipertenzija sergančių asmenų, kuriems patvirtintas metabolinis sindromas, CRB vertės buvo didesnės nei tų, kurie serga tik hipertenzija ($0,7 \pm 1,2$ mg/l vs $1,7 \pm 3,0$ mg/l, $p = 0,003$) [183]. Visgi mūsų rezultatai negali patvirtinti tokių CRB rezultatų skirtumų. Patvirtinti metabolinį sindromą tiriamiesiems neužteko duomenų (informacijos apie nutukimo laipsnį ir kraujospūdžio rezultatų). Taigi palyginimui buvo pasitelktas biocheminis metabolinio sindromo pagrindas: padidėjusi gliukozės koncentracija, sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija ir padidėjusi triacilglicerolių koncentracija. CRB rezultatai, lyginant visų trijų nukrypusių rezultatų (gliukozės, DTL-ch ir TG) derinį turinčius rizikos grupės tiriamuosius su asmenimis, kurių šios vertės normalios, reikšmingai nesiskyrė ($2,42 \pm 1,33$ mg/l vs $2,73 \pm 2,37$, $p = 0,609$, kai vertinama visa grupė; $1,91 \pm 1,34$ mg/l vs $2,37 \pm 2,24$, $p = 0,568$, kai vertinami rezultatai iš grupės pašalinus lygias nuliui CyPA vertes $\mu\text{g/ml}$ vienetais). Vertinant įvykio grupės tiriamuosius, CRB vertės taip pat skyrėsi statistiškai nereikšmingai ($p = 0,101$). Atrodo, kad vien biocheminių metabolinio sindromo komponentų nepakanka galutinai įvertinti CRB pokyčių tarp sergančių ir nesergančių metaboliniu sindromu, nustatomu pagal Amerikos širdies asociacijos, Nacionalinio širdies, plaučių ir kraujo instituto (angl. AHA/NHLBI, *American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute*) kriterijus [94].

Apibendrinant CRB rezultatus, galima teigti, kad populiacijoje, turinčioje ŠKL rizikos veiksnių (pvz., bet kokio tipo dislipidemija), CRB koncentracijos didėjimas yra nepriklausomas rizikos veiksnys.

5.1.2. Fibrinogenas

Moksliniuose tyrimuose fibrinogenas naudojamas kaip papildomas uždegimo ir krešėjimo procesus jungiantis žymuo. Tikslas – įvertinti metabolinį sindromą turinčių asmenų trombocitų funkcijų pakitimus [183–185], ūminių ŠKL riziką kitų krešėjimo baltymų kontekste [129]. Fibrinogeno naudojimo mūsų tyrime tikslas buvo gauti papildomos informacijos apie uždegimo procesų ryšius, įvertinti jo sąsajas su trombocitų funkcijomis ir patikrinti jo tinkamumą būti ŠKL ir (ar) metabolinio sindromo žymeniu.

Kadangi fibrinogeno tyrimai buvo atlikti tik rizikos veiksnių paveiktiems asmenims ir kontrolinės grupės tiriamiesiems, negalėjome prognozuoti ŠKL ir (ar) metabolinio sindromo išsivystymo. Tačiau tradicinių šių ligų rizikos veiksnių kontekste galėjome įvertinti baltymo tinkamumą būti papildomu rizikos veiksniumi. Nustatėme, kad fibrinogeno koncentracijos reikšmingai didesnės rizikos grupėje ir net sveikų jaunų individų, kuriems nustatyta dislipidemija. Taip pat parodėme, kad fibrinogeno koncentracija nuosekliai didėja priklausomai nuo CRB kategorijos. Didžiausią ŠKL riziką atitinkančios CRB grupės fibrinogeno vertės buvo didesnės nei nustatyta norma ($>4,0$ g/l), ir atvirkščiai – padidėjusių fibrinogeno koncentracijų atveju CRB vertės buvo statistiškai reikšmingai didesnės, atitinkančios padidėjusios ŠKL rizikos grupę. Be to, baltymo rezultatai koreliavo su lipidų apykaitos žymenų ir CRB santykių rezultatais, vertės didėjo priklausomai nuo bendro laboratorinių rizikos veiksnių skaičiaus ar bendro rizikos veiksnių skaičiaus, kai paisoma metabolinio sindromo biocheminių žymenų ir nerimo buvimo faktų. Regresinės analizės būdu nustatytas tvirtas ryšys su CRB/DTL-ch ir CRB/TC santykiais. Fibrinogeno vertės statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp biocheminį metabolinio sindromo pagrindą turinčių ir neturinčių asmenų, tačiau jų prognozinių požymių nustatyti nepavyko.

Visi šie radiniai patvirtina, jog fibrinogenas gali būti naudojamas, kaip ŠKL rizikos veiksnys. Didesnės nei 4,0 g/l jo vertės padidina riziką turėti 5–7 laboratorinių ŠKL rizikos veiksnių derinį apytiksliai 5 kartus. Metabolinio sindromo atveju duomenys riboti, todėl reikalingi išsamesni tyrimai. Mūsų tyrimo modelis skiriasi nuo kitų autorių, kai rezultatais demonstruojamos padidėjusios fibrinogeno vertės metabolinio sindromo [185], cukrinio diabeto [184] ar ŠKL [129] grupėse. Nors yra tyrimų, kuriuose metaboliniu sindromu sergančių asmenų fibrinogeno vertės nesiskiria nuo kontrolinės grupės [183].

Fibrinogeno ir trombocitų funkcijų ryšiai aptariami 5.3.2 skyriuje.

5.1.3. Vilebrando faktorius

Vilebrando faktorius tyrimui pasirinktas dėl to, kad yra endotelio aktyvacijos ir disfunkcijos žymuo [70, 178] ir gali būti naudojamas ŠKL numatyti [128, 129]. *Rutten* ir bendraautorai parodė, kad kelių etninių grupių aktyvios vWF formos kiekiai yra reikšmingai didesni miokardo infarktu sergančių asmenų kraujyje [131]. Tačiau šie autoriai naudojo ne rutininį *in vitro* diagnostikos metodą. Mūsų tyrimo tikslas buvo įvertinti, ar rutininis klinikinių laboratorijų vWF metodas gali būti naudojamas ŠKL ir metabolinio sindromo rizikai vertinti.

Skirtingų mokslinių tyrimų autoriai nustatė, jog ūminėmis ŠKL (pvz., miokardo infarktu) sergančių pacientų vWF vertės yra statistiškai patikimai didesnės nei sveikų asmenų [128, 129, 133]. *Koprivica* ir bendraautorai parodė, kad asmenų, sergančių nestabilia krūtinės angina, vWF vertės nesiskiria [128]. *Kraft* ir bendraautorai dar pateikia vWF prognozinių požymių, tokių kaip amžius ir CRB [133], o *Willeit* ir bendraautorai nurodo, kad didėjant vWF vertėms tikimybė susirgti ŠKL taip pat didėja [132]. Nė vienas iš autorių neįvertino, kokios yra vWF vertės asmenų, kurie neserga ŠKL, bet yra veikiami rizikos veiksnių. Dėl to mūsų tyrimo modelis skiriasi nuo aprašytų. Savo rezultatais parodėme, kad asmenų, sergančių ŠKL ir turinčių metabolinio sindromo rizikos veiksnių, vWF vertės yra statistiškai reikšmingai didesnės, nors ir normos ribose. Mes kiek kitaip nei *Kraft* ir bendraautorai įvertinome

vWF ir CRB ryšius. Mums nepavyko daugialypės regresinės analizės metodu įrodyti CRB kaip vWF prognozinio požymio vertės [133], nors analičių tarpusavio koreliacijos buvo vidutinio lygmens ir statistiškai patikimos. Mūsų duomenimis, vWF vertės galima patikimai prognozuoti pagal fibrinogeno rezultatus. Visgi nustatėme, kad vWF vertės reikšmingai didėja priklausomai nuo CRB kategorijos. Taigi didėja ir ŠKL rizika. Vertinant vWF rezultatų priklausomybę nuo bendro laboratorinių rizikos veiksnių skaičiaus, reikšmingų pasikeitimų tarp grupių nenustatyta. Tačiau prie laboratorinių rizikos veiksnių pridėjus metabolinio sindromo biocheminių rizikos veiksnių ir nerimo buvimo faktą, vWF vertės didėjo priklausomai nuo bendro veiksnių skaičiaus. Panašiai kaip *Genc* ir bendraautorai patikrinome ir nustatėme, kad asmenų, turinčių tris biocheminius metabolinio sindromo kriterijus, vWF rezultatai nesiskiria nuo kitų. Mes taip pat nenustatėme vWF ir tradicinių lipidų apykaitos žymenų koreliacijų [186], tačiau taikėme lipidų ir CRB santykius, kurie mūsų tyrime koreliavo su vWF vertėmis. Taigi jie yra lipidus, CRB ir vWF jungiantys žymenys.

Kiek kitokiu požiūriu vWF vertino *Ferroni* ir bendraautorai. Jie nagrinėjo hipertenzija sergančių asmenų, kuriems nustatyta mikroalbuminurija, vWF skirtumus [187]. Hipertenzija yra tik vienas iš AHA/NHLBI metabolinio sindromo kriterijų [94], todėl sindromo rizikai įvertinti to nepakanka.

Vienas iš mūsų tyrimo trūkumų yra tai, kad neatsižvelgėme į vWF verčių variacijas. Yra žinoma, kad vWF vertės priklauso nuo ABO kraujo grupės. O kraujo grupės asmenų vWF vertės yra reikšmingai mažesnės nei kitų kraujo grupių. Ne O kraujo grupės savininkų ŠKL rizika yra 62 % didesnė nei O grupę turinčių [188]. Todėl tikėtina, kad rizikos grupės tiriamųjų vWF vertės būtų didesnės ir tinkamesnės ŠKL rizikai vertinti, jei tyrimui būtų atrinkti ne O kraujo grupę turintys asmenys.

Vadovaudamiesi mūsų atlikto tyrimo rezultatais, galime teigti, kad vWF gali būti naudojamas kaip ŠKL, bet ne metabolinio sindromo rizikos veiksny.

5.2. Lipidų apykaitos žymenys, jų santykiai bei lipidų ir CRB santykiai

5.2.1. Klasikiniai lipidų apykaitos žymenys

Lipidų apykaitos žymenų (TC, TG, MTL-ch ir DTL-ch) tyrimai yra esminis ŠKL ir metabolinio sindromo rizikos vertinimo elementas [34, 104]. Žinoma, kad ne tik didelės TC, MTL-ch ar mažos DTL-ch vertės, bet ir hipertriacilglicerolemija yra padidėjusios ŠKL rizikos veiksniai [189, 190]. Vis dėlto šiuolaikiniuose moksliniuose tyrimuose lipidai daugiausia naudojami kitų rizikos veiksnių tinkamumui įvertinti [179, 181], gydymo efektyvumui stebėti [191, 192]. Mūsų atliktame tyrime lipidų žymenys buvo naudojami kitų žymenų (vWF, fibrinogeno, trombocitų funkcijos parametrų, gliukozės ir įvairių lipidų santykių) vertei nustatyti vertinant riziką. Todėl atskirų lipidų žymenų analizės čia neaptarsime.

5.2.2. Lipidų apykaitos žymenų santykiai

ŠKL riziką, kurią daugiausia lemia padidėjusios MTL-ch koncentracijos ir sumažėjusios DTL-ch koncentracijos, galima papildomai įvertinti nagrinėjant įvairius lipidų apykaitos žymenų santykius. Šie yra lengvai apskaičiuojami iš išmatuotų TC, MTL-ch, DTL-ch ir TG verčių. Be to, aterogeniškumo indeksas (TG/DTL-ch santykio logaritmas) parodo aterogeniškų smulkių mažo ir didelio tankio lipoproteinų buvimą [33] ir atspindi pusiausvyrą tarp rizikos didėjimo ir apsauginių lipoproteinų savybių [34].

Mūsų atlikto tyrimo lipidų apykaitos žymenų santykių rezultatai panašūs į *Goswami* ir bendraautorius rezultatus. Tyrėjai analizavo miokardo infarktu sergančių TC/DTL-ch, TG/DTL-ch ir MTL-ch/DTL-ch santykių vertes, jas lygino su sveikųjų rezultatais. Abiejuose tyrimuose buvo nustatytos statistiškai reikšmingai didesnės šių santykių vertės miokardo infarktu sergančiųjų grupėje, o geresnis žymuo buvo TC/DTL-ch santykis (autorių AUC=0,834, mūsų AUC=0,948) [34]. Visgi taikant regresinės analizės modelius autoriams pavyko nustatyti tik TG/DTL-ch santykio reikšmę rizikos vertinimui, o TG/DTL-ch santykio modelio r^2 buvo pernelyg mažas (0,07,

reikalaujama $\geq 0,25$). Mūsų atliktame tyrime sėkmingų regresijos modelių, panašių į *Goswami* ir bendraautorių, sudaryti nepavyko. Tačiau mes galėjome palyginti ne tik sergančius asmenis, bet ir turinčius rizikos veiksnių, tačiau dar nepaveiktų ligos. Palyginę rizikos ir įvykio grupes, mes nustatėme, kad lipidų apykaitos žymenų santykiai, nepaisant akivaizdžių lipidų verčių skirtumų tarp grupių, nėra pakankamai geri prognozuojant ŠKL (AUC vertės buvo $< 0,5$). Be to, skirtingai nei *Goswami* ir bendraautoriai, mes galėjome atsižvelgti į lipidų santykių naudą prognozuojant metabolinio sindromo atsiradimą. Pavyzdžiui, TG/DTL-ch santykio ir papildomai taikyto aterogeniškumo indekso AUC vertės buvo 0,797.

Chiu ir bendraautoriai taip pat nepavyko nustatyti lipidų santykių sąsajų su ateroskleroze (vertinta pagal kontrastinės angiografijos duomenis), tačiau įrodė jų reikšmę metaboliniam sindromui: santykių vertės buvo reikšmingai didesnės metabolinį sindromą turintiems asmenims, o TC/DTL-ch vertės $\geq 4,2$ leido patikimai diferencijuoti sindromu sergančius nuo sveikųjų (šansų santykis 3,68, 95% PI 1,86–7,30, chi kvadratas 13,93, $p < 0,001$) [182]. Atlikę papildomus skaičiavimus nustatėme, kad autorių taikoma 4,2 ribinė vertė, taip pat pagal mūsų kontrolinės grupės rezultatus apskaičiuota 3,44 ribinė vertė yra per maža: rizikos grupėje nėra tiriamųjų, turinčių mažesnes nei ribinės vertes, o kartu ir visus tris biocheminius metabolinio sindromo žymenis. Tada kaip ribinę vertę naudojome rizikos ir įvykio grupių TC/DTL-ch vidurkį – 6,0. Tokiu atveju bendra visos mūsų tirtos populiacijos rizika turėti visus tris metabolinio sindromo biocheminius žymenis nepaisant ŠKL išauga 4 kartus (logaritminis šansų santykis 4,13, 95% PI 2,96–5,56, chi kvadratas 48,948, $p < 0,001$), o rizikos grupės asmenų – 2,7 karto (logaritminis šansų santykis 2,72, 95% PI 1,17–4,26, chi kvadratas 14,092, $p = 0,001$).

Kai kurie kitų tyrimų autoriai, nagrinėjantys lipidų santykius, nesugebėjo pademonstruoti visų santykių skirtumų tarp atvejo ir kontrolės. Pavyzdžiui, TG/DTL-ch ir aterogeniškumo indekso rezultatai ŠKL požiūriu nesiskyrė *Balachandiran* ir bendraautorių atliktame tyrime [193].

Soška ir bendraautorių tyrime daugiausia dėmesio skirta aterogeniškumo indeksui. Jų tyrinėtą populiaciją sudarė šeimine hipercholesterolemija sergantys asmenys [33]. Šie tiriamieji iš dalies atitinka mūsų pasirinktą rizikos grupę, kurioje taip pat yra asmenų, turinčių padidėjusią TC koncentraciją. Tačiau mūsų rizikos grupė yra įvairiapusiškesnė ir apima kitų dislipidemijų tipų asmenis. *Soška* ir bendraautorių gauti aterogeniškumo indekso rezultatai įrodo, kad šis parametras yra taip pat svarbus vertinant ŠKL riziką. Šeimine hipercholesterolemija sergančių be ŠKL aterogeniškumo indeksas buvo statistiškai patikimai didesnis nei asmenų, sergančių ŠKL (atitinkamai 0,03 (–0,03–0,09) vs 0,12 (0,06–0,18), $p=0,042$) [33]. Mūsų rezultatai tai leidžia patvirtinti. Jie suteikia ir papildomos informacijos, nes tyrėme ir santykinai sveikus asmenis, o kontrolinėje grupėje buvo tik individai be lipidų apykaitos žymenų nukrypimų. Aterogeniškumo indekso rezultatai buvo statistiškai patikimai mažesni išgrynintoje kontrolinėje grupėje nei iš jos pašalintų narių su nustatyta dislipidemija grupėje ($-0,36\pm 0,21$ vs $-0,13\pm 0,26$, $p=0,005$). Rizikos ir įvykio grupių AI rezultatai (atitinkamai $0,30\pm 0,30$ ir $0,15\pm 0,35$) taip pat buvo patikimai didesni nei kontrolinėje grupėje. Lyginant rizikos ir įvykio grupes, AI yra statistiškai reikšmingai mažesnis įvykio grupės tiriamiesiems. O tai prieštarauja *Soška* ir bendraautorių rezultatams. Vis dėlto savo rezultatais mes parodėme, kad AI padidėjimas yra susijęs ne su hipercholesterolemija, o su kitų lipidų nuokrypiais. Be to, AI padidėjimas buvo statistiškai reikšmingas biocheminį metabolinio sindromo pagrindą turintiems tiriamiesiems, o didėjimas priklausė nuo bendro laboratorinių rizikos veiksnių skaičiaus. Taigi AI parametras turi savo pridėtinę vertę.

Apibendrinami lipidų apykaitos žymenų santykių rezultatus, galime teigti, kad jie leidžia patikimai diferencijuoti asmenis, paveiktus ŠKL rizikos veiksnių, ir sergančius ŠKL, taip pat prognozuoti metabolinio sindromo biocheminių žymenų atsiradimą.

5.2.3. Lipidų apykaitos žymenų ir CRB santykiai

Mūsų žiniomis, lipidų apykaitos žymenų ir CRB rezultatų santykių taikymas aterosklerozei ir metaboliniam sindromui apibūdinti yra nauja praktika. Gautų rezultatų duomenimis, šie santykiai suteikia papildomos naudingos informacijos nei atskirai MTL-ch, TC, DTL-ch ar CRB. Pavyzdžiui, sudarant kontrolinę grupę, iš jos buvo pašalinta 11 tiriamųjų dėl nustatytos dislipidemijos. Šių individų CRB/MTL-ch, CRB/TC, CRB/DTL-ch santykių vertės buvo statistiškai reikšmingai didesnės nei išgrynintoje kontrolinėje grupėje, o $\lg[\text{CRB/DTL-ch}]$ vertės – mažesnės. Kai lipidų apykaitos žymenys santykio skaičiavimo formulėje buvo įkeliami į skaitiklį, rezultatų reikšmingo skirtumo nebuvo. Taigi šiuo atveju skaičiuojant santykius CRB pozicija skaitiklyje geriau atspindi galimą sveikų asmenų ŠKL riziką. Vertinant rizikos ir įvykio grupių tiriamuosius, MTL-ch, TC, DTL-ch ir CRB santykių skirtumai tarp šių grupių ir kontrolinės grupės buvo statistiškai reikšmingi nepriklausomai nuo CRB vietos santykio skaičiavimo formulėje.

Nors iš esmės šių santykių priklausomybė nuo pačių CRB verčių yra nulemta matematinių išraiškų, nuo jų, kaip ir nuo CRB, priklauso ŠKL rizikos lygmuo. Be to, juos vertindami atsižvelgiame ne tik į CRB, bet kartu ir į klasikinius ŠKL žymenis – lipidus.

Jei vertiname lipidų ir CRB santykių priklausomybę nuo bendro laboratorinių rizikos veiksnių, taikytų mūsų tyrime, skaičiaus, tai jų vertės reikšmingai didėja, vadinasi, ŠKL rizikos vertinimui yra naudingi, ypač CRB/MTL-ch santykis ir $\lg[\text{CRB/DTL-ch}]$. Prie laboratorinių rizikos veiksnių pridėjus metabolinio sindromo biocheminių žymenų ir nerimo buvimo faktus kaip rizikos veiksnius, vienintelio $\lg[\text{CRB/DTL-ch}]$ didėjimas gali būti vertinamas kaip ŠKL ir metabolinį sindromą siejantis parametras. ŠKL atveju lipidų ir CRB santykių pokyčius vertinti sudėtinga dėl itin didelių CRB verčių. Įvykio grupėje nėra šių santykių priklausomybės nuo bendro laboratorinių rizikos veiksnių skaičiaus.

Lipidų ir CRB santykiai leidžia patikimai prognozuoti kitų ŠKL rizikos veiksnių reikšmes, pavyzdžiui, CRB/DTL-ch arba CRB/TC santykis –

fibrinogeno, MTL-ch/CRB santykis – triacilglicerolių, o $\lg[\text{CRB}/\text{DTL-ch}]$ – DTL cholesterolio. Be to, gali būti naudojami kaip ŠKL prognoziniis požymis. Daugeliu atvejų vertingesni tikimybei įvykti kuriai nors ŠKL įvertinti yra tie lipidų ir CRB santykiai, kurių CRB pozicija santykio formulėje yra skaitiklyje. Tačiau vertinant metabolinio sindromo išsivystymo tikimybę šie santykiai neturi jokios vertės.

5.3. Trombocitų žymenų vertinimas

5.3.1. Trombocitų skaičius ir indeksai (MPV, Pct, PDW, P-LCR)

Trombocitų skaičius ir jų indeksai yra sudėtinė bendro veninio kraujo tyrimo dalis. Tai santykinai paprastas ir nebrangus tyrimas, tačiau, be istoriškai žinomų indikacijų, turi savo vertę nustatant ŠKL riziką. Nepaisant žinomų MPV ir kitų indeksų variacijų dėl amžiaus, lyties, bendrojo leukocitų skaičiaus [194, 195], trombocitų skaičiaus, naudojamo metodo (optinio ar varžos), MPV skaičiavimo būdo (paprasto ar logaritminio), *Lippi* su bendraautoriais nustatė, jog keturių skirtingų hematologinių analizatorių PLT rezultatai tenkina kokybės reikalavimus. MPV atveju variacijos buvo prastesnės, todėl pateikiama išvada, jog kiekviena laboratorija, turi taikyti jos tiriamai populiacijai specifiskas ribines vertes ŠKL vertinti [194]. Savo tyrime taikėme naudoto prietaiso gamintojo rekomenduojamas ribines vertes. Pavyzdžiui, MPV – 10,4 fl. Daugelyje kitų autorių mokslinių tyrimų šios vertės buvo didesnės. *Rehcinski* ir bendraautoriai taikė 11,7 fl ribinę vertę ŠKL sergančių asmenų mirtingumo rodikliams palyginti [12], o *Sachdev* ir bendraautoriai apskritai tirdami sveikų žmonių populiaciją nustatė 11,69 fl vidurkį, nors tai tikriausiai yra specifiniai Indijos populiacijos radiniai [196]. Visgi didelių ribinių verčių taikymas įgauna prasmę, jei tiriamieji ŠKL sergančius individus. Vertinant nesergančius asmenis, turinčius ŠKL rizikos veiksnių, MPV vertės yra mažesnės [136]. Kadangi tyrime analizavome rizikos veiksnių veikiamus, bet nesergančius vyrus, taikytą MPV ribinę vertę laikėme tinkama. Vyrų su dislipidemijomis MPV vertės yra statistiškai reikšmingai mažesnės nei moterų [195].

Trombocitų skaičiaus ir jų indeksų tarpusavio koreliacijos, pavyzdžiui, neigiama PLT koreliacija su MPV, PDW ir P-LCR, visiškai atitiko kitų mokslininkų rezultatus [12, 136, 196]. Tai vertinome kaip veninio kraujo tyrimo rezultatų kokybės ženklą. *Rehcinski* ir bendraautoriai savo tyrime taip pat vertino trombocitų skaičiaus ir indeksų ryšius su lipidų apykaitos žymenimis, tačiau nė vieno nenustatė [12]. Skirtingai nei autoriai, savo tyrimo rezultatais parodėme, kad rizikos veiksnių veikiamų asmenų trombocitų skaičius ir trombokritas visgi turi tiesinę priklausomybę nuo MTL cholesterolio ir net MTL-ch/DTL-ch santykio rezultatų. Lygindami lipidų apykaitos žymenų rezultatus pagal MPV ribinę vertę, nenustatėme statistiškai reikšmingų skirtumų. DTL cholesterolio vertės buvo reikšmingai mažesnės *Rehcinski* ir bendraautorių rezultatuose, kai MPV ribinė vertė buvo 11,7 fl [12]. Tokie autorių radiniai tikriausiai susiję su gerokai didesne MPV ribine verte ir miokardo infarktu persirgusiųjų imtimi.

Dviejose panašiose studijose buvo analizuojama P-LCR nauda prognozuojant ŠKL. Tyrėjai nustatė, kad dideli P-LCR rezultatai nebūtinai lemia didesnę tikimybę sirgti ŠKL (šansų santykiai apie 0,7). Be to, esant didelėms P-LCR vertėms mažesni PLT skaičiai buvo labiau trombocitų anizocitozės, o ne jų padidėjusio reaktyvumo matas [9, 10]. Savo rezultatais nustatėme, kad PLT reikšmės mažėja kartu didėjant P-LCR, tačiau ŠKL požiūriu surinkome kelis įrodymus, patvirtinančius šio parametro indėlį į rizikos vertinimą. Nustatėme, kad P-LCR reikšmės didėja priklausomai nuo bendro laboratorinių rizikos veiksnių skaičiaus, taip pat atsižvelgiant į metabolinio sindromo biocheminius kriterijus bei nerimą. Užfiksavome P-LCR verčių priklausomybę nuo lipidų ir CRB santykių, trombocitų reaktyvumo (ryškesnės CD42a ekspresijos ir padidėjusio agregacinio aktyvumo) bendrai rizikos grupėje ar esant padidėjusioms fibrinogeno, vWF, MPV vertėms. Nors mums ir nepavyko pademonstruoti statistiškai reikšmingai didesnių P-LCR (beje, taip pat ir kitų trombocitų indeksų MPV, PDW) reikšmių dislipidemiją turintiems asmenims [136], nustatėme, kad trombocitų skaičius ir atitinkamai trombokritas reikšmingai didėja priklausomai nuo bendro nukrypusių lipidų žymenų rezultatų

skaičiaus (nuo 1 iki 4), o esant pataloginėms MTL-ch koncentracijoms, Pct vertės yra statistiškai reikšmingai didesnės.

Kitų tyrimų PLT ir MPV rezultatai yra prieštaringi. Ne alkoholine kepenų suriebėjimo liga sergančių asmenų, kurie neturi ŠKL požymių, tačiau yra veikiami tradicinių ŠKL rizikos veiksnių, MPV vertės nesiskiria nuo sveikų grupės [139]. *Cemin* ir bendraautoriai nurodo, kad MPV rezultatai yra statistiškai reikšmingai didesni sergančiųjų miokardo infarktu grupėje ir ypač vyrų, o PLT vertės nesiskiria [142]. *Feng* ir bendraautorių tyrime MPV rezultatai yra statistiškai reikšmingai didesni prieširdžio virpėjimo grupės asmenims, o PLT, nors ir nereikšmingai, didesni kontrolinėje grupėje [143]. *Mayda-Domac* ir bendraautoriai tyrinėjo išeminiu insultu sergančius asmenis ir nustatė, kad abu parametrai (PLT ir MPV) šimiams ligoniams yra statistiškai reikšmingai didesni [144]. Nors ŠKL sergančių ligonių trombocitų skaičiaus ir jų indeksų netyrėme, savo rezultatais galime patvirtinti, kad MPV vertės didėja priklausomai nuo bendro laboratorinių rizikos veiksnių skaičiaus ir tose grupėse skiriasi statistiškai reikšmingai. To paties negalime pasakyti apie PLT. Tačiau mes papildomai nustatėme tiesioginį PLT, trombokrito ir MPV ryšį su TRAP agregacijos bei tėkmės citometrijos rezultatais, kas galėtų reikšti didesnę trombocitų aktyvumą didėjant trombocitų skaičiui ir jų dydžiui. Gavome pastarųjų rodiklių ir gliukozės neigiamą koreliaciją, kuri iš dalies paaiškina, kodėl trombocitų skaičius ir jų indeksai nesiskyrė diferencijuojant tiriamuosius į grupes pagal metabolinio sindromo biocheminių žymenų buvimą. *Cemin* ir bendraautoriai ROC kreivių metodu nustatė, jog diferencijuojant miokardo infarkto ligonius MPV yra gana tikslus kriterijus (AUC=0,591, p=0,001) [142]. Vadovaudamiesi papildomai atliktais tyrimais, nustatėme, kad MPV taip pat reikšmingas diferencijuojant asmenis, turintiems daug ŠKL rizikos veiksnių (AUC=0,646, 95 % PI 0,527–0,766, p=0,031). Atitinkamai panašią reikšmę parodo ir PDW bei P-LCR ROC analizių metodas.

Trombocitų ir jų indeksų įtakos metabolinio sindromo rizikos vertinimui nenustatėme, nors yra duomenų, jog MPV reikšmingai padidėja susirgus cukriniu diabetu, o vertės koreliuoja su glikozilinto hemoglobino

vertėmis [184]. Rizikos grupėje nebuvo tiriamųjų, kurie sirgtų cukriniu diabetu, o vien biocheminių metabolinio sindromo žymenų nepakako iki galo paaiškinti MPV ar kitų indeksų indėlį prognozuojant sindromą. Be to, kaip jau minėta, neigiama MPV ir gliukozės koreliacija galėjo paslėpti šio rodiklio galimą įtaką.

Vienas iš mūsų tyrimo tikslų buvo įvertinti uždegimo procesų ir trombocitų žymenų ryšius ŠKL rizikos kontekste. *Santimone* ir bendraautorai nustatė, jog dislipidemiją turintiems asmenims ne tik bendras leukocitų skaičius, bet ir CRB vertės turi tiesioginį ryšį su trombocitų žymenimis. Pavyzdžiui, PLT ir Pct vertės didėjo priklausomai nuo CRB koncentracijos, o MPV – leukocitų skaičiaus. Kitų žymenų (lipidų) sąsajos su trombocitų skaičiumi ar jų indeksais buvo silpnos [195]. *Vrsalovic* ir bendraautorai pademonstravo teigiamą, tačiau silpną CRB ir MPV verčių koreliaciją. Tyrinėdami jie atskleidė padidėjusią mirtingumo nuo miokardo infarkto riziką, kai didėja MPV vertės (šansų santykis 1,87), tačiau pastebėjo, kad mirtingumo rodikliams MPV neturi įtakos, jei vertinant riziką kartu įtraukiamos ir CRB vertės [197]. Ir šiuo atveju negalėjome vertinti sergančiųjų ŠKL, o tik asmenis, turinčius rizikos veiksnių, tačiau galėjome parodyti MPV ir CRB (tiek atskirai, tiek vertinant abi analites kartu) indėlį prognozuojant didelį bendrą rizikos veiksnių skaičių. Bendra MPV ir CRB rizika turint 5–7 rizikos veiksnius padidėja 2,8 karto. Nors mūsų rizikos grupės tiriamųjų MPV vertės nekoreliavo su CRB, nustatėme, kad asmenų, kurių CRB rezultatai didesni nei 1,0 mg/l, MPV padidėjimo rizika yra apytiksliai 2,5 karto didesnė.

Apibendrinami trombocitų ir jų indeksų rezultatus, galime teigti, jog kompleksinis šių rodiklių taikymas ŠKL rizikai vertinti turi savo vertę. Metabolinio sindromo, tiksliau, tik biocheminių jo rodiklių, rizikos vertinimo naudos neįžvelgėme.

5.3.2. Trombocitų funkcijos (TRAP ir tėkmės citometrija)

Trisdešimties atsitiktinių imčių tyrimų metaanalizės duomenimis, padidėjęs trombocitų reaktyvumas lemia blogesnę ūminių koronarinių sindromų ar cukrinio diabeto baigtį [198], o reaktyvumo mažinimas antiagregantais

sumažina mirčių skaičių ŠKL grupėse [199]. Yra duomenų, kad monocitai, ypač rūkaliams [200], gali prisidėti prie aterosklerozės progresavimo [201]. Įvairių tyrimų rezultatai parodo, kad monocitų kompleksai su trombocitais gali būti nepriklausomas ŠKL rizikos veiksnys [202, 203]. Taigi, mūsų tyrimo tikslas buvo nustatyti trombocitų ir jų kompleksų su monocitais potencialą vertinant ŠKL riziką. Trombocitų funkciją vertinome agregacijos ir tūkmės citometrijos metodais. Tai dažniausias metodų derinys tokio pobūdžio tyrimuose [140], nors trombocitų aktyvavimąsi galima įvertinti ir visiškai kitais, neįprastais būdais [187, 204].

5.3.1.1. Trombocitų agregacija kraujyje su TRAP

Moksliniuose tyrimuose trombocitų agregacijos tyrimams kaip agonistai naudojama arachidono rūgštis, ADP, kolagenas [193, 205] arba įvairūs šių agonistų deriniai. Bendras tų tyrimų siekis yra įvertinti ŠKL gydymą antiagregantais [185, 206], ištirti liekamąjį trombocitų reaktyvumą nepaisant taikomo gydymo [71]. Mūsų tyrimo tikslas buvo įvertinti trombocitų sąsajas su uždegimo žymenimis ir tradiciniais ŠKL rizikos veiksniais (lipidais), todėl galimas antiagregantų vartojimas neturėjo būti trukdančiu veiksniumi. Taigi, agonistu pasirinkome trombino receptorių aktyvinantį peptidą, kuris, gamintojo duomenimis, yra nejautrus antiagregantams, bent jau acetilsalicilo rūgščiai ir klopidoireliui. Dėl šios priežasties mūsų tyrimas nebuvo panašus į kitų. Pavyzdžiui, *Gori* ir bendraautoriai tyrinėjo ŠKL sergančius asmenis, kuriems taikomas dviejų antiagregantų gydymas. Autoriai vertino, kaip keičiasi uždegimo ir prieš uždegimą nukreiptų citokinų vertės, kai pacientams nustatomas liekamasis trombocitų reaktyvumas. Įdomu tai, kad padidėjęs trombocitų reaktyvumas yra siejamas su uždegimo aktyvinimu ir nepriklausomai nuo vaistų derinio registruojamos statistiškai patikimai didesnės vWF vertės, o CRB nesiskiria [71]. Mes savo rezultatais galime patvirtinti tai, kad ŠKL rizikos veiksnių veikiamų asmenų trombocitų agregacija su TRAP agonistu koreliuoja su CRB rezultatais. Prisimenant anksčiau aptartą CRB rezultatų skirstymą į grupes pagal ŠKL riziką, galima teigti, kad rizika sirgti

ŠKL didėja kartu su TRAP rezultatais. Skirtingai nei *Balachandiran* ir bendraautoriai, kurie trombocitų agregacijos rezultatus lygino su lipidų santykiais [193], mes, derindami tradicinius lipidų apykaitos žymenis ir CRB, nustatėme TRAP agregacijos rezultatų ryšį su jais. Nors vWF verčių koreliacija su agregaciniu trombocitų aktyvumu buvo neigiama (galėtų reikšti vWF sunaudojimą krešėjimo metu), padidėjusio TRAP trombocitų reaktyvumo rezultatai koreliavo su CRB/TC santykiu ir $\lg[\text{CRB}/\text{DTL-ch}]$ vertėmis. *Wurtz* ir bendraautoriai pademonstravo, kad ŠKL sergančių asmenų trombocitų agregacija priklauso nuo trombocitų skaičiaus [205]. Mes tą patį galime pasakyti ištyrę asmenis, veikiamus ŠKL rizikos veiksnių, tačiau nesergančius ŠKL. Taip pat nustatėme, kad padidėjusios gliukozės koncentracijos sąlygomis agregacinis aktyvumas priklauso nuo CD42a/CD14 % verčių, kurios parodo trombocitų ir monocitų kompleksų aktyvumą ir lemia trombocitų atsparumą antiagregaciniam gydymui [110]. O didėjant bendram laboratorinių ŠKL rizikos veiksnių skaičiui, aktyvesni yra ir trombocitai. Tuomet tikimybė turėti didelį skaičių ŠKL laboratorinių rizikos veiksnių bei atitinkamai didesnę ŠKL riziką padidėja daugiau nei keturis kartus. Taigi, vertindami agregacijos rezultatus atskirai, galime teigti, kad didėjantis trombocitų reaktyvumas yra susijęs su lygia greta didėjančia ŠKL rizika.

5.3.1.2. Tėkmės citometrijos tyrimai

Yra duomenų, kad aterosklerozės komplikacijų turinčių asmenų trombocitų aktyvacija priklauso nuo uždegimo atsako sunkumo [207]. Kaip jau minėta, vienas iš mūsų uždavinių buvo įvertinti trombocitų sąsajas su uždegimo žymenimis tradicinių ir naujų ŠKL rizikos veiksnių kontekste. Tuo tikslu pasirinkome keturių žymenų rinkinį: PAC-1, CD42a, CD63 ir CD14. PAC-1 yra nukreiptas prieš fibrinogeno prisijungimo vietą, kuri eksponuojama dėl aktyvintų trombocitų glikoproteino IIb/IIIa konformacinių pokyčių. Taigi, PAC-1 yra aktyvių, o ne ramybės būsenos trombocitų žymuo [113]. CD42a parodo trombocitų aktyvinimą per glikoproteiną IX. CD63 skirtas trombocitų tankiųjų granulių ir lizosomų struktūriniais baltymams atpažinti, todėl naudojamas

trombocitų sekrecinei funkcijai jiems aktyvinantis įvertinti [112]. CD14 yra naudojamas monocitams [111], o kartu su CD42a – trombocitų ir monocitų kompleksams atpažinti [202, 208].

Literatūroje aprašytų atliktų trombocitų tėkmės citometrijos tyrimų duomenis apskritai sunku vertinti. Tyrėjų modeliai ir išsikelti tikslai labai skiriasi. Pavyzdžiui, *Burdess* ir bendraautoriai tyrinėjo periferinių kraujagyslių ligų paveiktų asmenų trombocitų aktyvaciją, tačiau ją vertino rezultatų atkuriamumo ir žymenų palyginamumo aspektu [208]. *Czepluch* ir bendraautoriai tyrė trijų skirtingų monocitų populiacijų bei trombocitų ir monocitų kompleksų įtaką aterosklerozės vystymuisi. Tyrimui naudojo CD14, CD16, CD42b ir CCR5 žymenų rinkinį [14]. Tačiau *Rutten* su bendraautoriais nustatė, kad padidėjęs trombocitų reaktyvumas yra susijęs su trombocitų ir monocitų kompleksų buvimu, tačiau reaktyvumą vertino P selektino ekspresiją atspindinčiu žymeniu CD62P, kurio mes nenaudojome [202]. *Schneider* ir bendraautorių tyrime tėkmės citometrijos žymenys buvo CD42b, CD62P, PAC-1 ir aneksinas V [209]. Visų autorių padarytos išvados patvirtina trombocitų, jų kompleksų su monocitais reikšmę aterosklerozei ir ŠKL. Savo kitokio tyrimo modelio rezultatais ne tik prisidedame prie padarytų išvadų, tačiau suteikiame ir papildomos, iki šiol nepublikuotos informacijos.

Mūsų rezultatai rodo trombocitų funkcijos (aktyvumo pagal CD42a) priklausomybę nuo CRB kategorijos. Silpna neigiama CRB verčių ar CRB ir lipidų apykaitos žymenų santykių koreliacija su CD42a/CD14 %, vadinasi, su trombocitų ir monocitų kompleksų skaičiumi, taikant daugialypės regresinės analizės metodą, nepasitvirtino. Išaiškėjo, kad ŠKL rizikos veiksnių kontekste, trombocitų ir monocitų kompleksų neigiami prognoziniai žymenys yra didelės vWF ir MPV vertės. Didėjant MPV vertėms, trombocitų aktyvinimas per glikoproteinus IIb/IIIa (PAC-1) ir IX (CD42a) stiprėja, jų granulių turinio sekrecija yra aktyvesnė (didesnė CD63 ekspresija), tačiau reikšmingai mažėja CD42a/CD14. Esant padidėjusioms fibrinogeno koncentracijoms ar vWF aktyvumui, trombocitų aktyvinimas per glikoproteiną IX yra susijęs su aterogeniškumo indekso reikšmių didėjimu, o padidėjusio agregacinio

reaktyvumo sąlygomis – per glikoproteiną IIb/IIIa su TC, MTL-ch ir TG koncentracijų didėjimu. Tai reiškia, kad didesnio tūrio trombocitai yra aktyvesni, tačiau sudaro mažiau kompleksų su monocitais, todėl jie galėtų būti vertinami kaip trombocitų kilmės trombozės nei uždegimo procesų nulemtas ŠKL rizikos veiksnys. Trombocitų skaičiaus kitimai atskleidžia kiek kitokį trombocitų funkcijų scenarijų: PLT didėjimas, atvirkščiai, yra susijęs su silpnesne trombocitų aktyvacija, tačiau didesniais trombocitų ir monocitų kompleksų skaičiais.

Trombocitų aktyvinimas taip pat siejamas su metabolinio sindromo patogenezė [210]. Čia taip pat mūsų rezultatai parodo, jog didesnis vaidmuo tenka trombocitų gebėjimui aktyvintis, o ne formuoti trombocitų ir monocitų kompleksus. Nors padidėjusios gliukozės koncentracijos yra susijusios su CD42a/CD14 ekspresijos didėjimu, savo rezultatais parodėme, kad, didėjant bendram laboratorinių ŠKL rizikos veiksnių, metabolinio sindromo biocheminių rodiklių skaičiui, vis dėlto trombocitų ir monocitų kompleksų susidaro mažiau. O regresinės analizės duomenimis nustatėme, kad ir metabolinio sindromo biocheminių žymenų kontekste jų pagrindinis neigiamas prognozinis žymuo yra padidėjusios MPV vertės. Visgi trombocitų funkcijos gali būti siejamos su padidėjusia ŠKL ir metabolinio sindromo rizika. Tai atskleidžia kai kurių lipidų apykaitos žymenų santykių ir trombocitų tėkmės citometrijos parametrų regresinės analizės rezultatai.

5.4. Gliukozė

Hiperglikemija *per se* be diagnozuoto cukrinio diabeto yra vertinama kaip nepriklausomas širdies nepakankamumo išsivystymo rizikos veiksnys. Net ir mažai padidėjusi gliukozės koncentracija yra siejama su prastesne ŠKL baigtimi ir didesniais mirtingumo rodikliais [211]. Tačiau iš pavienio padidėjusios gliukozės koncentracijos rezultato tiksliai nusakyti problemos esmės neįmanoma. Vertinant kompleksiskai, t. y. atsižvelgiant į ŠKL rizikos veiksnius (didelę TC koncentraciją, padidėjusį sistolinį kraujospūdį,

nutukimą), cukrinio diabeto tikimybę, trombocitų aktyvinimą [96], gliukozės rezultatai gali padėti papildomai įvertinti šių ligų riziką.

Metabolinis sindromas diagnozuojamas esant trims ar daugiau iš penkių esminių komponentų: centrinis nutukimas (liemens apimtis >102 cm vyrams arba >88 cm moterims); padidėjęs arterinis kraujospūdis ($\geq 130/85$ mmHg) arba gydymas vaistais nuo hipertenzijos; padidėjusi TG koncentracija ($\geq 1,7$ mmol/l) arba gydymas vaistais nuo hipertriacilglicerolemijos; sumažėjusi DTL-ch koncentracija (<1,03 mmol/l vyrams arba <1,29 mmol/l moterims) arba gydymas dėl sumažėjusios DTL-ch koncentracijos; padidėjusi gliukozės koncentracija nevalgius ($\geq 5,6$ mmol/l) arba gydymas nuo hiperglikemijos [94, 95]. Pastarųjų trijų komponentų derinį vertinome kaip biocheminį metabolinio sindromo pagrindą, kuris nebūtinai yra tikrasis metabolinis sindromas. Iškėlėme hipotezę, kad šis derinys gali padėti prognozuoti asmenų metabolinio sindromo išsivystymo riziką, ypač jei asmenys yra veikiami kitų, metabolinio sindromo diagnostikos kriterijams nepriklausančių, rizikos veiksnių. Deja, kitų veiksnių (fibrinogenas, vWF, TRAP agregacija, TC, MTL-ch, CRB, MPV), tame tarpe ir TG įtaka sindromo diagnostikai rizikos grupėje nenustatyta. Patikimai prognozuoti trijų biocheminių metabolinio sindromo žymenų derinio buvimą buvo galima tik įvertinus gliukozės ir DTL-cholesterolio verčių pokyčius pagal VULSK LMC deklaruojamas šių analizių normas. Pavyzdžiui, sumažėjusi DTL-ch koncentracija (VULSK LMC norma $\geq 0,91$ mmol/l) padidina riziką turėti visus tris žymenis 3,4 karto, o nepaisant ŠKL (t. y. vertinant rizikos ir įvykio grupes kartu) – 3,7 karto. Padidėjusi gliukozės koncentracija (VULSK LMC viršutinė normos riba 6,1 mmol/l) padidina riziką apie 3 kartus.

Tai kiek kitoks gliukozės rezultatų ir bendrai metabolinio sindromo vertinimo būdas, nei taikomas kai kuriuose moksliniuose tyrimuose, pavyzdžiui, *Genc* ir bendraautorių [186]. Jis gali būti naudingas laboratorijų specialistams teikiant konsultavimo paslaugas, kai neturima antropometrinių ir kitų objektyvių pacientų duomenų. Klinikinių laboratorijų teikiamos konsultavimo paslaugos yra vienas iš svarbių ISO 15189:2012 „Medicinos laboratorijos. Kokybės ir kompetencijos reikalavimai“ standarto reikalavimų.

Chiu [182] ir *Vonbank* [181] su bendraautoriais savo tyrimais nustatė statistiškai reikšmingai didesnes gliukozės vertes dviejose skirtingose grupėse: metaboliniu sindromu sergančių asmenų ir juo nesergančių, tačiau paveiktų aterosklerozės. Asmenų, atitinkančių metabolinio sindromo kriterijus, gliukozės koncentracijos nesiskyrė, jei buvo lyginami tiriamieji, kuriems koronarinė aterosklerozė patvirtinta ir nepatvirtinta [181, 182]. Savo rezultatais taip pat parodėme, kad gliukozės koncentracija yra metabolinio sindromo prognozinis požymis, tačiau, skirtingai nei *Chiu* ir bendraautorių ar *Vonbank* ir bendraautorių, mūsų įvykio grupės tiriamieji jau sirgo aterosklerozę komplikavusia liga. Šių asmenų gliukozės vertės buvo statistiškai reikšmingai didesnės nei rizikos grupėje be ŠKL. Kitaip nei minėtų autorių tyrimuose, mes nustatėme nuoseklų gliukozės koncentracijos didėjimą priklausomai nuo bendro laboratorinių rizikos veiksnių skaičiaus. Asmenų, veikiamų ≥ 5 rizikos veiksnių, gliukozės, kaip metabolinio sindromo diagnostinio kriterijaus, vertės viršijo nustatytą ribą (5,6 mmol/l), o atsižvelgiant į VUL SK LMC deklaruojamas normos ribas ($>6,1$ mmol/l) galima numatyti 5–7 laboratorinių ŠKL rizikos veiksnių derinio buvimą (šansų santykis 4,5). Be to, panašiai kaip *Chiu* ir bendraautoriai, mes regresinės analizės rezultatais nustatėme, kad rizikos veiksnių veikiamų asmenų gliukozės rezultatai priklauso nuo TC/DTL-Ch santykio rezultatu. Papildomai ištyrėme gliukozės ir CRB, fibrinogeno, vWF sąsajas, o vadovaudamiesi ROC kreivių metodo rezultatais galime teigti, kad gliukozė yra palyginti tikslus žymuo diferencijuojant asmenis, veikiamus rizikos veiksnių, nuo ŠKL sergančių ligonių (AUC=0,668).

Apibendrinami galime daryti išvadą, kad gliukozė yra neabejotinas metabolinio sindromo prognozinis žymuo, o jei vertinamas kompleksiskai su kitais rizikos veiksniais, – ir ŠKL rizikos veiksnys.

5.5. Ciklofilinas A

Vertinant literatūros duomenis akivaizdu, kad CyPA koncentracijos reikšmingai padidėja, kai aterosklerozė komplikuojasi: įvyksta miokardo infarktas, susiformuoja aortos aneurizma ir pan. [16, 165, 167, 170]. Asmenims,

turintiems aterosklerozės rizikos veiksnių, tačiau dar nepatyrusiems sunkių komplikacijų, tokių tyrimų iki šiol atlikta mažai. Todėl pradinis tyrimo sumanymas ir buvo patikrinti asmenų, kurie turi padidėjusią širdies ir kraujagyslių ligų riziką, naujo žymens – ciklofilino A – tinkamumą numatant šių ligų atsiradimo tikimybę. Nagrinėjant rizikos grupę papildomai buvo pasitelkti ir padidėjusį trombocitų reaktyvumą galintys rodyti žymenys: fibrinogenas, vWF, trombocitų skaičius ir jų indeksai, tokie kaip MPV, trombocitų agregacija ir įvairūs tūkmės citometrijos parametrai. Kadangi CyPA funkcijas atlieka įvairiose ląstelėse (taip pat ir trombocituose), o išskiriamas tik esant specifiniams dirgikliams [161, 163, 165–167, 169], norėta įsitikinti, ar CyPA gali būti siejamas su trombocitų aktyvacija, t. y. ar nustatomas CyPA yra trombocitų kilmės.

Atlikus kontrolinės grupės ir rizikos grupės rezultatų statistinę analizę gauti dviprasmiški rezultatai. Visų pirma, CyPA rezultatai rizikos grupėje buvo statistiškai reikšmingai ($p < 0,001$) mažesni, be to, daug rizikos grupės CyPA rezultatų (76 iš 160) buvo lygūs nuliui. Iš kontrolinės grupės pašalintų tiriamųjų, kurių lipidograma nebuvo normali, CyPA vertės taip pat buvo mažesnės, nors statistinė reikšmė ir nebuvo pakankama ($p = 0,200$). Vadovaujantis vien literatūros duomenimis būtų galima manyti, kad asmenų, kurie turi rizikos veiksnių, CyPA rezultatai turėtų būti didesni nei sveikųjų (kontrolinės grupės), nes nutikus įvykiui (pvz., miokardo infarktui), CyPA reikšmingai padidėja [16, 165, 167, 170]. Šio darbo rezultatai tokią teoriją paneigia. Taigi kyla klausimas: kokią funkciją atlieka CyPA, kai asmenys yra santykinai sveiki ir šis baltymas išskiriamas bei nustatomas saikingai didesnės koncentracijos (0,31–9,75 $\mu\text{g/ml}$), taip pat kokią funkciją jis atlieka, kai asmenys turi keletą rizikos veiksnių, ir kodėl jo koncentracijos tada yra mažos arba lygios nuliui ($< 3,54 \mu\text{g/ml}$)? Viena iš tokių rezultatų priežasčių galėtų būti mažesnis bendras jaunų asmenų antioksidacinis pajėgumas [172, 212], o dėl oksidacinio streso poveikio išskiriamas CyPA [161, 163, 165, 166, 169], kaip ir rodo šio tyrimo metu gauti kontrolinės grupės rezultatai. Be to, keli autoriai įrodė, kad aterosklerozinė plokštelė gali kaupti CyPA. Vėliau, plyšus ateromai, baltymas

yra gausiai išskiriamas [159, 161, 162, 169]. Tai galėtų paaiškinti kai kurių įvykio grupės asmenų labai dideles CyPA koncentracijas.

Trečiajai įvykio grupei neatsitiktinai buvo priskirti asmenys, kuriems nustatyta padidėjusi troponino I koncentracija, rodanti miokardo pažeidimą. Rezultatai taip pat nebuvo vienareikšmiški. Nemaža dalis įvykio grupės CyPA rezultatų, nepaisant padidėjusios TnI koncentracijos, taip pat buvo lygūs nuliui (52 iš 64). Visgi nustatytos ir CyPA didelės koncentracijos (pašalinus labiausiai nutolusius taškus, vidurkis yra 10,20 µg/ml), kai kurių tiriamųjų – net labai didelės (99–168 µg/ml). Vertinant tradicinių aterosklerozės žymenų, nukrypusių nuo normos, rezultatų skaičių, buvo nustatyta, kad įvairūs lipidogramos nukrypimai kartu su padidėjusiais CRB, gliukozės rezultatais (kai nukrypusių rezultatų skaičius ≥ 5) lemia CyPA koncentracijos didėjimą. Rastas vidutinio stiprumo teigiamas CyPA ir kreatinino koncentracijos ryšys įvykio grupėje, kuris parodo, jog miokardo infarkto atveju besivystantis inkstų funkcijos nepakankamumas dar labiau blogina ligonio būklę. Regresinės analizės duomenimis, CyPA kartu su gliukozės rezultatais yra kreatinino verčių prognozinis požymis. Tai iš dalies patvirtina ankstesnes kitų mokslininkų išvadas [16, 102, 160, 161, 165]. Lieka neaišku, kur dingsta CyPA, kai asmuo yra veikiamas rizikos veiksnių dar iki pasireiškiant komplikacijoms. Vadovaujantis tyrimo rezultatais susidaro įspūdis, kad CyPA yra labiau ligos padarinys, o ne priežastis, kaip nurodo *Yan* ir bendraautoriai [16]. Todėl galimybė šį žymenį pritaikyti ankstyvai ŠKL diagnostikai ar prognozei yra abejotina.

Ar tyrinėtas CyPA gali būti siejamas su trombocitų veikla? Pasikliaujant statistiniais duomenimis, tikriausiai – tik iš dalies. Rizikos grupėje buvo aptiktas padidėjusio trombocitų reaktyvumo žymenų (fibrinogeno, vWF, MPV) rezultatų didėjimas, kuris priklausė nuo bendro nukrypusių laboratorinių tyrimų rezultatų skaičiaus (rizikos veiksnių skaičiaus, jei nukrypusį rezultatą vertintume kaip rizikos veiksnį). Didėjant rizikos veiksnių skaičiui, didėja CRB, fibrinogeno, vWF antigeno koncentracija, nustatomas didesnis trombocitų agregacinis aktyvumas, padidėja vidutinis trombocitų tūris. Tačiau CyPA

koncentracijos kitimų tiesinės priklausomybės nuo nukrypusių rezultatų skaičiaus nebuvo ($p=0,280$). Daugialypės regresinės analizės modeliuose CyPA reikšmė nepasitvirtino. Vis dėlto, esant padidėjusioms MPV vertėms, CyPA rizikos grupėje koreliavo su trombocitų TRAP agregacijos ir fibrinogeno rezultatais. Apskritai CyPA vertės rizikos grupėje koreliavo su trombocitų ir monocitų kompleksus atspindinčio parametro CD42a/CD14 rezultatais. Be to, palyginus visos rizikos grupės ir grupės be nulinių CyPA verčių tėkmės citometrijos rezultatus, pastarojoje grupėje CD42a/CD14 vertės buvo statistiškai reikšmingai didesnės. Tai gali paaiškinti CyPA ryšį su monocitais, vadinasi, ir uždegimo procesais [17, 18] vystantis aterosklerozei [19].

6. IŠVADOS

1. Vadovaujantis tyrimo rezultatais, ciklofilino A (CyPA) tyrimas ankstyvai širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) bei metabolinio sindromo (MS) diagnostikai ar jų išsivystymo prognozei nėra tinkamas. Nustatyta CyPA ir trombocitų-monocitų kompleksų sąsaja rodo baltymo ryšį ne su trombocitų funkcijomis, o su uždegimo mechanizmais. CyPA atspindi ūminės ŠKL būklės sunkumą ir, tikėtina, yra įvykio padarinys, o ne priežastis.
2. Dislipidemiją ir tradicinių ŠKL ir MS rizikos veiksnių turinčių vyrų trombocitų funkcijos pasižymi padidėjusio reaktyvumo polinkiu. Remiantis tyrimo rezultatais, padidėjęs trombocitų reaktyvumas gali būti vertinamas kaip atskiras ŠKL, bet ne MS rizikos veiksnys. Trombocitų funkcijų ir uždegimo procesų ryšiai yra silpni. Tikėtina, kad trombocitų funkcijos lemia trombocitų kilmės trombozių, o ne uždegimo procesų nulemtą ŠKL bei MS vystymąsi.
3. Lipidų apykaitos žymenų santykiai yra nepriklausomi ŠKL ir MS prognoziniai žymenys, kurie leidžia diferencijuoti rizikos veiksnių paveiktus asmenis nuo tų, kurie serga. Lipidų apykaitos žymenų ir C reaktyviojo baltymo (CRB) santykiai gali būti naudojami kaip papildomas ŠKL, tačiau ne MS rizikos vertinimo įrankis. Skaičiuojant santykius, CRB pozicija skaitiklyje geriau atspindi galimą sveikų asmenų ŠKL riziką.
4. Padidėjusios vyrų, kurie turi dislipidemiją ir tradicinius ŠKL ir MS rizikos veiksnius, uždegimo rodiklių (CRB, fibrinogeno ir Vilebrando faktoriaus) vertės yra nepriklausomi ŠKL, bet ne MS rizikos veiksniai.

7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Esant padidėjusios ŠKL ir MS rizikos požymių (lipidų apykaitos žymenų, CRB, Vilebrando faktoriaus, gliukozės ar trombocitų žymenų nukrypimų), būtina raginti asmenis keisti gyvenimo įpročius: skatinti nerūkyti, būti fiziškai aktyviems, suteikti jiems kitokių pamatinių sveikos gyvenimo žinių.
2. Reikalinga reguliari nukrypusių rezultatų stebėseną pirminiame sveikatos apsaugos lygmenyje. Nustačius dislipidemiją, reikia laiku ir tinkamai ją koreguoti.
3. Lipidų apykaitos žymenų santykiai, taip pat jų santykiai su CRB yra papildomai nieko nekainuojanti, paprastai apskaičiuojama ir gydytojams naudinga priemonė ŠKL ir MS rizikai vertinti. Laboratorijų specialistams, teikiantiems konsultavimo paslaugas, ypač kai neturima antropometrinių ir kitų objektyvių pacientų duomenų, šie rodikliai yra naudinga pacientų įvertinimo priemonė.
4. Trombocitų ir jų funkcijų tyrimai galėtų būti papildoma priemonė padidėjusios ŠKL ir MS rizikos asmenims įvertinti, įrodymais pagrįsto gydymo, nukreipto prieš sustiprėjusią trombocitų funkciją, strategijai parinkti.
5. Kadangi savo gautais rezultatais parodėme, jog ciklofilino A naudojimas ankstyvai ŠKL diagnozuoti ar prognozuoti yra ribotas, padidėjusios ŠKL rizikos ir ŠKL sergančių asmenų tyrimai šio baltymo tyrimo naudai įvertinti dabartiniu metu nerekomenduojami.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Lukšienė DI, Černiauskienė LR. Metabolinis sindromas bei širdies ir kraujagyslių ligų rizika. *Medicinos teorija ir praktika* 2006; 12(2): 114–20.
2. Rinkūnienė E, Petrulionienė Ž, Zdanevičiūtė I, Dženkevičiūtė V. Mirtingumo nuo širdies ir kraujagyslių ligų tendencijos Lietuvoje ir Europos šalyse. *Medicinos teorija ir praktika* 2013; 19(2): 130–6.
3. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ et al. for ISTH steering committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *Journal of Thrombosis Haemostasis* 2014; 12: 1580–90.
4. Gurevičius R. Lietuvos sveikatos rodikliai 27 ES šalių kontekste. *Visuomenės sveikata* 2013; 60(1): 5–8.
5. Mirties priežasčių registras. Mirties priežastys 2013. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. ISSN 1392-9186.
6. Kozlovaitė V. Aterosklerozė ir trombocitų disfunkcija. *Biomedicina* 2002; 2(1): 81–4.
7. Douglas G, Channon KM. The pathogenesis of atherosclerosis. *Medicine* 2014; DOI 10.1016/j.mpmed.2014.06.011.
8. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *International Journal of Clinical Practice* 2009; 63(10): 1509–15.
9. Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A, Casseti E, Marino P, Bellomo G et al. Platelet–larger cell ratio and the risk of periprocedural myocardial infarction after percutaneous coronary revascularization. *Heart Vessels* 2013; DOI 10.1007/s00380-013-0449-4.
10. De Luca G, Santagostino M, Secco GG, Casseti E, Giuliani L, Coppo L et al. Platelet-large cell ratio and the extent of coronary artery disease: results from a large prospective study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2010; 30: 426–33.

11. Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 2014; DOI 10.1016/j.ijcard.2014.06.028.
12. Rechcinski T, Jasinska A, Forys J, Krzeminska-Pakuła M, Wierzbowska-Drabik K, Plewka M et al. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiology Journal* 2013; 20(5): 491–8.
13. Blann AD, Draper Z. Platelet activation as a marker of heart attack. *Clinica Chimica Acta* 2011; 412: 841–2.
14. Czepluch FS, Kuschieke H, Dellas C, Riggert J, Hasenfuss G, Schäfer K. Increased proatherogenic monocyte-platelet cross-talk in monocyte subpopulations of patients with stable coronary artery disease. *Journal of Internal Medicine* 2014; 275: 144–54.
15. Wigren M, Nilsson J, Kolbus D. Lymphocytes in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta* 2012; 413: 1562–8.
16. Yan J, Zang X, Chen R, Yuan W, Gong J, Wang C et al. The clinical implications of increased cyclophilin A levels in patients with acute coronary syndromes. *Clinica Chimica Acta* 2012; 413: 691–5.
17. Seizer P, Geisler T, Bigalke B, Schneider M, Klingel K, Kandolf R et al. EMMPRIN and its ligand cyclophilin A as novel diagnostic markers in inflammatory cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology* 2013; 163: 299–304.
18. Wei Y, Heng G, Ben H. Pro-inflammatory activities induced by CyPA-EMMPRIN interaction in monocytes. *Atherosclerosis* 2010; 213: 415–21.
19. Satoh K, Godo S, Saito H, Enkhjargal B, Shimokawa H. Dual roles of vascular-derived reactive oxygen species – With a special reference to hydrogen peroxide and cyclophilin A. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2014; 73: 50–6.

20. Subedi BH, Joshi PH, Jones SR, Martin SS, Blaha MJ, Michos ED. Current guidelines for high-density lipoprotein cholesterol in therapy and future directions. *Vascular Health and Risk Management* 2014; 10: 205–16.
21. Aslan R, Kutlu R, Civi S, Tasyurek E. The correlation of the total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and paraoxonase activity (PON1) with smoking. *Clinical Biochemistry* 2014; 47: 393–7.
22. Andrejevaitė V, Jančiauskaitė E, Šapoka V, Karčiauskaitė D. Cigarečių rūkymo poveikis aterotrombozės rizikai: biožymenų apžvalga. *Laboratorinė medicina* 2011; 13(3): 157–63.
23. Palmefors H, DuttaRoy S, Rundqvist B, Börjesson M. The effect of physical activity or exercise on key biomarkers in atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis* 2014; 235: 150–61.
24. Meier P, Lansky AJ, Baumbach A. Almanac 2013: acute coronary syndromes. *Seminars in Cardiovascular Medicine* 2013; 19: 30–8.
25. Domeikienė A, Vaivadaitė J, Ivanauskienė R, Padaiga Ž. Direct cost of patients with type 2 diabetes mellitus healthcare and its complications in Lithuania. *Medicina* 2014; 50: 54–60.
26. Laucevičius A, Kasiulevičius V, Jatužis D, Petrulionienė Ž, Ryliškytė L, Rinkūnienė E et al. Lithuanian High Cardiovascular Risk (LitHiR) primary prevention programme – rationale and design. *Seminars in Cardiovascular Medicine* 2012; 18: 3.
27. Rinkūnienė E, Laucevičius A, Petrulionienė Ž, Badarienė J. Lietuvos didelės kardiovaskulinės rizikos pacientų atrankos ir prevencinių priemonių (LitHir) programos rezultatai: dislipidemijos paplitimas tarp vidutinio amžiaus suaugusių Lietuvos gyventojų. *Medicinos teorija ir praktika* 2012; 18(4.2): 636–42.
28. Viigimaa M, Erglis A, Latkovskis G, Mäeots E, Petrulionienė Ž, Šlapikas R et al. Prevalence of dyslipidemia in statin-treated patients in the Baltic states (Estonia, Latvia, and Lithuania): results of the Dyslipidemia International Study (DYSIS). *Medicina* 2014; 50: 44–53.

29. Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. *Clinical Chemistry* 2012; 58(1): 72–82.
30. Le N-A, Wilson PWF. How do we find the best biomarkers for cardiovascular disease? *Clinical Chemistry* 2010; 56(11): 1658–9.
31. Paynter NP, Everett BM, Cook NR. Cardiovascular disease risk prediction in women: is there a role for novel biomarkers? *Clinical Chemistry* 2014; 60(1): 88–97.
32. An S-A, Kim J, Kim O-J, Kim J-K, Kim N-K, Song J et al. Limited clinical value of multiple blood markers in the diagnosis of ischemic stroke. *Clinical Biochemistry* 2013; 46: 710–5.
33. Soška V, Jarkovsky J, Ravčukova B, Tichy L, Fajkusova L, Freiburger T. The logarithm of the triglyceride/HDL-cholesterol ratio is related to the history of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. *Clinical Biochemistry* 2012; 45: 96–100.
34. Goswami B, Rajappa M, Chakraborty B, Patra SK, Kumar S, Mallika V. Comparison of the various lipid ratios and indices for risk assessment in patients of myocardial infarction. *Clinical Biochemistry* 2012; 45: 445–9.
35. Kim S-M, Kim J-M, Shin D-G, Kim J-R, Cho K-H et al. Relation of atrial fibrillation (AF) and change of lipoproteins: male patients with AF exhibited severe pro-inflammatory and pro-atherogenic properties in lipoproteins. *Clinical Biochemistry* 2014; 47: 869–75.
36. Shah AS, Urbina EM, Khoury PR, Kimball TR, Dolan LM. Lipids and lipoprotein ratios: contribution to carotid intima media thickness in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Lipidology* 2013; 7: 441–5.
37. Mayerl C, Lukasser M, Sedivy R, Niederegger H, Seiler R, Wick G. Atherosclerosis research from past to present – on the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow. *Virchows Archiv* 2006; 449: 96–103.

38. Piombino-Mascali D, Jankauskas R, Tamošiūnas A, Valančius R, Thompson RC, Panzer S. Atherosclerosis in mummified human remains from Vilnius, Lithuania (18th–19th centuries AD): a computed tomographic investigation. *American Journal of Human Biology* 2014; 26: 676–81.
39. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340(2): 115–26.
40. Wang M, Jin W, Guo AM, Stulbe J. Cardiovascular inflammation. *Mediators of Inflammation* 2013; DOI 10.1155/2013/123513.
41. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2012; 32: 2045–51.
42. Nilsson J, Fredrikson GN. The B cell in atherosclerosis: teaming up with the bad guys? *Clinical Chemistry* 2010; 56(12): 1789–91.
43. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Medicine* 2013; 11: 117.
44. Hajjar DP, Gotto AM Jr. Biological relevance of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of arterial diseases. *The American Journal of Pathology* 2013; 182: 1474–81.
45. Rosenfeld ME. Inflammation and atherosclerosis: direct versus indirect mechanisms. *Current Opinion in Pharmacology* 2013; 13(2): 154–60.
46. Vitiello L, Spoletini I, Gorini S, Pontecorvo L, Ferrari D, Ferraro E et al. Microvascular inflammation in atherosclerosis. *IJC Metabolic & Endocrine* 2014; 3: 1–7.
47. Matsuura E, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Turiel M, Lopez LR, Nurmohamed MT. Is atherosclerosis an autoimmune disease? *BMC Medicine* 2014; 12: 47.
48. Steyers CM, Miller FJ Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2014; 15: 11324–49.

49. Sessa R, Di Pietro M, Filardo S, Turriziani O. Infectious burden and atherosclerosis: a clinical issue. *World Journal of Clinical Cases* 2014; 2(7): 240–9.
50. Frostegård J. Immune mechanisms in atherosclerosis, especially in diabetes type 2. *Frontiers in Endocrinology* 2013; DOI 10.3389/fendo.2013.00162.
51. Moebius J, Zahedi R-P, Sickman A. Platelet proteomics: essentials for understanding an application. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2006; 33: 227–35.
52. Apple FS, Blankenberg S, Morrow DA. Impact of biomarkers, proteomics, and genomics in cardiovascular disease. *Clinical Chemistry* 2012; 58(1): 1–2.
53. De Ferranti SD. Recovery from metabolic syndrome is both possible and beneficial. *Clinical Chemistry* 2010; 56(7): 1053–5.
54. Yoo HJ, Choi KM. Adipokines as a novel link between obesity and atherosclerosis. *World Journal of Diabetes* 2014; 5(3): 357–63.
55. Chan CP, Jiang H, Leung L, Wan W, Cheng N, Ip W et al. Multiple atherosclerosis-related biomarkers associated with short- and long-term mortality after stroke. *Clinical Biochemistry* 2012; 45: 1308–15.
56. Stoner L, Lucero AA, Palmer BR, Jones LM, Young JM, Faulkner J. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Clinical Biochemistry* 2013; 46: 1353–71.
57. Liquoria ME, Christenson RH, Collinson PO, de Filippi CR. Cardiac biomarkers in heart failure. *Clinical Biochemistry* 2014; 47: 327–37.
58. Ramasamy I. Biochemical markers in acute coronary syndrome. *Clinica Chimica Acta* 2011; 412: 1279–96.
59. Obradovic MM, Trpkovic A, Bajic V, Soskic S, Jovanovic A, Stanimirovic J et al. Interrelatedness between C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2014; DOI 10.1515/cclm-2014-0590.

60. Lim S, Park S. Role of vascular smooth muscle cell in the inflammation of atherosclerosis. *BMB Reports* 2014; 47(1): 1–7.
61. Inoue N, Okamura T, Kokuko Y, Fujita Y, Sato Y, Nakanishi M et al. LOX Index, a novel predictive biochemical marker for coronary heart disease and stroke. *Clinical Chemistry* 2010; 56(4): 550–8.
62. Schnabel RB, Baccarelli A, Lin H, Ellinor PT, Benjamin EJ. Next steps in cardiovascular disease genomic research – sequencing, epigenetics, and transcriptomics. *Clinical Chemistry* 2012; 58(1): 113–26.
63. Zeller T, Blankenberg S, Diemert P. Genomewide association studies in cardiovascular disease – an update 2011. *Clinical Chemistry* 2012; 58(1): 92–103.
64. Domarkienė I, Pranculis A, Germanas Š, Jakaitienė A, Vitkus D, Dženkevičiūtė V et al. RTN4 and FBXL17 genes are associated with coronary heart disease in genome-wide association analysis of Lithuanian families. *Balkan Journal of Medical Genetics* 2013; 16(2): 17–22.
65. Montagnana M, Danese E, Lippi G. Genetic risk factors of atherothrombosis. *Polish Archives of Internal Medicine* 2014; 124(9): 474–82.
66. Colkesen Y, Muderrisoglu H. The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2012; 50(4): 631–4.
67. Huang H-S, Chang H-H. Platelets in inflammation and immune modulations: functions beyond hemostasis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 2012; 60: 443–51.
68. Verhamme P, Hoylaerts MF. Hemostasis and inflammation: two of a kind? *Thrombosis Journal* 2009; 7: 15.
69. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357: 2482–94.
70. Lip GY, Blan A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovascular Research* 1997; 34(2): 255–65.

71. Gori AM, Cesari F, Marcucci R, Giusti B, Paniccchia R, Antonucci E et al. The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with platelet aggregability in acute coronary syndrome patients. *Atherosclerosis* 2009; 202: 255–62.
72. McNicol A, Israels SJ. Beyond Hemostasis: The role of platelets in inflammation, malignancy and infection. *Cardiovascular & Haematological Disorders – Drug Targets* 2008; 8: 99–177.
73. Spinelli SL, O’Brien JJ, Bancos S, Lehman GM, Springer DL, Blumberg N et al. The PPAR-platelet connection: modulators of inflammation and potential cardiovascular effects. *PPAR Research*, 2008; Special section p1.
74. May AE, Seizer P, Gawaz M. Platelets: inflammatory firebugs of vascular walls. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2008; 28: s5–s10.
75. Brydon L, Magid K, Steptoe A. Platelets, coronary heart disease, and stress. *Brain, Behavior, and Immunity* 2006; 20: 113–9.
76. Yu X-H, Fu Y-C, Zhang D-W, Yin K, Tang C-K. Foam cells in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta* 2013; 424: 245–52.
77. Anfossi G, Russo I, Doronzo G, Pomero A, Trovati M. Adipocytokines in atherothrombosis: focus on platelets and vascular smooth muscle cells. *Mediators of Inflammation* 2010; DOI 10.1155/2010/174341.
78. Lindemann S, Krämer B, Seizer P, Gawaz M. Platelets, inflammation and atherosclerosis. *Journal of Thrombosis Haemostasis* 2007; 5 (Suppl. 1): 203–11.
79. Jennings LK. Role of platelets in atherothrombosis. *The American Journal of Cardiology* 2009; 103(3A): 4A–10A.
80. Gawaz M. Platelets in the onset of atherosclerosis. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2006; 36: 206–10.
81. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *The Journal of Clinical Investigation* 2005; 115(12): 3378–84.

82. Linden MD, Jackson DE. Platelets: Pleiotropic roles in atherogenesis and atherothrombosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2010; 42: 1762–6.
83. Zarbock A, Polanowska-Grabowska RK, Ley K. Platelet-neutrophil-interactions: linking hemostasis and inflammation. *Blood Reviews* 2007; 21: 99–111.
84. Brogos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Plateles at work in primary hemostasis. *Blood Reviews* 2011; 25: 155–67.
85. Ginevičienė V. Žmogaus genomo sričių, susijusių su greita ir ilgalaikė adaptacija fiziniam krūviui, įvairovės analizė: Daktaro disertacija. VU MF Žmogaus ir medicininės genetikos katedra, 2010; p. 65–68.
86. Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003; 23: 2131–7.
87. Garalienė V. Endotelis ir azoto oksidas. *Medicina* 2008; 44(7): 564–9.
88. Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Rodella LF, Rezzani R. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. *BioMed Research International* 2014; DOI 10.1155/2014/801896.
89. Jaipersad AS, Lip GYH, Silverman S, Shantsila E. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63(1): 1–11.
90. Kotuke-Marchant K. Importance of platelets and platelet response in acute coronary syndromes. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2009; 76: S2–S7.
91. Balasubramaniam K, Viswanathan GN, Marshall SM, Zaman AG. Increased atherothrombotic burden in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome: a review of antiplatelet therapy. *Cardiology Research and Practice* 2012; DOI 10.1155/2012/909154.
92. Koenig W, Karakas M, Zierer A, Herder C, Baumert J, Meisinger C et al. Oxidized LDL and the risk of coronary heart disease: results from the

- MONICA/KORA Augsburg study. *Clinical Chemistry* 2011; 57(8): 1196–200.
93. Bendras Amerikos diabeto asociacijos ir Europos diabeto studijų asociacijos pranešimas. Metabolinis sindromas: kritiškas įvertinimas. *Diabetologija* 2005; 48: 1684–99.
 94. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–52.
 95. Strazdienė V, Kasiulevičius V, Mastavičiūtė A, Šapoka V. Metabolinio sindromo ir jo komponentų sąsajos su kai kuriais širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais. *Gerontologija* 2011; 12(2): 89–96.
 96. Shechter M, Bairey Merz CN, Paul-Labrador MJ, Kaul S. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 35(2): 300–307.
 97. Younk LM, Davis SN. Hypoglycemia and vascular disease. *Clinical Chemistry* 2011; 57(2): 258–60.
 98. Vinik AI, Erbass T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24 (8): 1476–85.
 99. Alessi M-A, Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis* 2008; 99: 995–1000.
 100. Domingo MP. Platelet function and hyperglycemia in acute coronary syndrome. *Revista Española de Cardiología* 2014; 67(1): 3–5.
 101. Randriamboavonjy V, Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (4): 528–30.
 102. Afsar B, Turkmen K, Covic A, Kanbay M. An update on coronary artery disease and chronic kidney disease. *International Journal of Nephrology* 2014; DOI 10.1155/2014/767424.
 103. De Mattos Matheus AS, Monteiro Tannus LR, Cobas RA, Sousa Palma CC, Negrato CA, de Brito Gomes M. Impact of diabetes on

- cardiovascular disease: an update. *International Journal of Hypertension* 2013; DOI 10.1155/2013/653789.
104. Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry* 2008; 54(1): 24–38.
 105. Michelson AD. Methods for the measurement of platelet function. *The American Journal of Cardiology* 2009; 103(Suppl): 20A–6A.
 106. Picker SM. In-vitro assessment of platelet function. *Transfusion and Apheresis Science* 2011; 44: 305–19.
 107. Pakala R, Waksman R. Currently available methods for platelet function analysis: advantages and disadvantages. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2011; 12: 312–22.
 108. Durina J, Remkova A. Prothrombotic state in metabolic syndrome. *Bratislava Medical Journal* 2007; 108 (6): 279–80.
 109. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Seminars in Immunopathology* 2012; 34(1): 43–62.
 110. Grasele P, Marzotti S, Guglielmini G, Momi S, Giannini S, Minuz P et al. Hyperglycemia-induced platelet activation in type 2 diabetes is resistant to aspirin but not to a nitric oxide-donating agent. *Diabetes Care* 2010; 33: 1262–8.
 111. Rondina MT, Grissom CK, Men S, Harris ES, Schwertz H, Zimmerman GA et al. Whole blood flow cytometry measurements of in vivo platelet activation in critically-ill patients are influenced by variability in blood sampling techniques. *Thrombosis Research* 2012; 129: 729–35.
 112. Van Velzen JF, Laros-van Gorkom BAP, Pop GAM, van Heerde WL. Multicolor flow cytometry for evaluation of platelet surface antigens and activation markers. *Thrombosis Research* 2012; 130: 92–8.
 113. Michelson AD, Barnard MR, Krueger LA, Frelinger AL, Furman MI. Evaluation of platelet function by flow cytometry. *Methods* 2000; 21: 259–70.

114. Maguire PB. Platelet proteomics: identification of potential therapeutic targets. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 2003/2004; 33: 481–6.
115. Vivanco F, Padial LR, Darde VM, de la Cuesta F, Alvarez-Llamas G, Diaz-Prieto N et al. Proteomic biomarkers of atherosclerosis. *Biomarker Insights* 2008; 3: 101–13.
116. Eisenhardt SU, Habersberger J, Peter K. Monomeric C-reactive protein generation on activated platelets: The missing link between inflammation and atherothrombotic risk. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2009; 19 (7): 232–7.
117. Lindahl B. Acute coronary syndrome – the present and future role of biomarkers. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2013; 51(9): 1699–706.
118. Coj A, Molytė A, Kučinskienė ZA, Arasimavičius J, Kučinskas V. Aterosklerozės žymenų tyrimai lietuvių šeimose. *Laboratorinė medicina* 2013; 15(3): 119–25.
119. Hansson GK, Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352: 1685–95.
120. Nishida M, Moriyama T, Ishii K, Takashima S, Yoshizaki K, Sugita Y et al. Effects of IL-6, adiponectin, CRP and metabolic syndrome on subclinical atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta* 2007; 384: 99–104.
121. Halim SA, Newby LK, Ohman EM. Biomarkers in cardiovascular clinical trials: past, present, future. *Clinical Chemistry* 2012; 58(1): 45–53.
122. Van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr. Emerging biomarkers in heart failure. *Clinical Chemistry* 2012; 58(1): 127–38.
123. Wang XH, Liu SQ, Wang YL, Jin Y. Correlation of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome. *Genetics and Molecular Research* 2014; 13(2): 4260–6.
124. Taheraghdam A, Aminnejad S, Pashapour A, Rikhtegar R, Ghabili K. Is there a correlation between hs-CRP levels and functional outcome of

- ischemic stroke? *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2013; 29(1): 166–9.
125. Habib SS, Al Masri AA. Relationship of high sensitivity C-reactive protein with presence and severity of coronary artery disease. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2013; 29(6): 1425–9.
 126. Marcucci R, Valente S, Gori AM, Chiostrì M, Paniccìa R, Giusti B et al. Global platelet hyperreactivity and elevated C-reactive protein levels predict long term mortality in STEMI patients. *Thrombosis Research* 2014; DOI 10.1016/j.thromres.2014.07.020.
 127. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GDO, Collins R, Kostis JB et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association* 2005; 294: 1799–809.
 128. Koprivica Z, Djordjevic D, Vuletic M, Zivkovic V, Barudzic N, Andjelkovic N et al. von Willebrand factor and oxidative stress parameters in acute coronary syndromes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2011; DOI 10.1155/2011/918312.
 129. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Rumley A, Lowe GD. Fibrin D-dimer, tissue-type plasminogen activator, von Willebrand factor, and risk of incident stroke in older men. *Stroke* 2012; 43: 1206–11.
 130. Mongirdienė A, Kuršvietienė L, Kašauskas A. The coagulation system changes in patients with chronic heart failure. *Medicina* 2010; 46(9): 642–7.
 131. Rutten B, Maseri A, Cianflone D, Laricchia A, Cristell NA, Durante A et al. Plasma levels of active von Willebrand factor are increased in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction: a multicenter and multiethnic study. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2014; DOI 10.1177/2048872614534388.
 132. Willeit P, Thompson A, Aspelund T, Rumley A, Eiriksdottir G, Lowe G et al. Hemostatic factors and risk of coronary heart disease in general

- populations: new prospective study and updated meta-analyses. *PLoS ONE* 2013; 8(2): e55175. DOI 10.1371/journal.pone.0055175.
133. Kraft P, Drechsler C, Gunreben I, Nieswandt B, Stoll G, Heuschmann PU et al. Von Willebrand factor regulation in patients with acute and chronic cerebrovascular disease: a pilot, case–control study. *PLoS ONE* 2014; 9(6): e99851. DOI 10.1371/journal.pone.0099851.
 134. Theilmeyer G, Michiels C, Spaepen E, Vreys I, Collen D, Vermynen J et al. Endothelial von Willebrand factor recruits platelets to atherosclerosis-prone sites in response to hypercholesterolemia. *Blood* 2002; 99: 4486–93.
 135. Madjid M, Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease. In-depth review and update. *The Texas Heart Institute Journal* 2013; 40(1): 17–29.
 136. Grotto HZW, Noronha JFA. Platelet larger cell ratio (P-LCR) in patients with dyslipidemia. *Clinical and Laboratory Haematology* 2004; 26: 347–9.
 137. Colkesen Y, Muderrisoglu H. The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2012; 50(4): 631–4.
 138. Piazzze J, Gioia S, Spagnuolo A, Cerekja A. Platelets in pregnancy. *Journal of Prenatal Medicine* 2011; 5(4): 90–2.
 139. Kilciler G, Genc H, Tapan S, Ors F, Kara M, Karadurmus N et al. Mean platelet volume and its relationship with carotid atherosclerosis in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Upsala Journal of Medical Sciences* 2010; 115: 253–9.
 140. Bray PF. Platelet hyperreactivity: predictive and intrinsic properties. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2007; 21(4): 633–45.
 141. Papanas N, Mikhailidis DP. Mean platelet volume: A predictor of mortality in diabetic and non-diabetic patients with STEMI? *Journal of Diabetes and Its Complications* 2014; 28(5): 581–2.

142. Cemin R, Donazzan L, Lippi G, Clari F, Daves M. Blood cells characteristics as determinants of acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2011; 49(7): 1231–6.
143. Feng C, Mei W, Luo C, Long M, Hu X, Huang Y et al. Relationship between mean platelet volume and coronary blood flow in patients with atrial fibrillation. *Heart, Lung and Circulation* 2013; 22: 43–9.
144. Mayda-Domaç F, Misirli H, Yilmaz M. Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2010; 19(1): 66–72.
145. Mangge H, Almer G, Stelzer I, Reininghaus E, Prassl R. Laboratory medicine for molecular imaging of atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta* 2014; 437: 19–24.
146. Hafiane A, Genest J. HDL, atherosclerosis, and emerging therapies. *Cholesterol* 2013; DOI 10.1155/2013/891403.
147. Sala F, Catapano AL, Norata GD. High density lipoproteins and atherosclerosis: emerging aspects. *Journal of Geriatric Cardiology* 2012; 9: 401–407.
148. Perez-Mendez O, Gonzalez Pacheco G, Martinez-Sanchez C, Franco M. HDL-cholesterol in coronary artery disease risk: function or structure? *Clinica Chimica Acta* 2014; 429: 111–22.
149. Dullaart RPF, Annema W, Tio RA, Tietge UJF. The HDL anti-inflammatory function is impaired in myocardial infarction and may predict new cardiac events independent of HDL cholesterol. *Clinica Chimica Acta* 2014; 433: 34–8.
150. Ramasamy I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2013; DOI 10.1515/cclm-2013-0358.
151. Nofer J-R, Brodde MF, Kehrel BE. High-density lipoproteins, platelets and the pathogenesis of atherosclerosis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2010; 37: 726–35.

152. Papageorgiou N, Tousoulis D. Is HDL a prognostic biomarker for coronary atherosclerosis? *International Journal of Cardiology* 2014; 174: 465–7.
153. Garraud O, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F. Platelets and cytokines: how and why? *Transfusion Clinique et Biologique* 2012; 19: 104–8.
154. Silverstein RL. Type 2 scavenger receptor CD36 in platelet activation: the role of hyperlipemia and oxidative stress. *Clinical lipidology* 2009; 4 (6): 767.
155. Bishop-Bailey D. The platelet as a model system for the acute actions of nuclear receptors. *Steroids* 2010; 75 (8–9): 570–5.
156. Burnouf T, Goubran HA, Chou M-L, Devos D, Radosevic M. Platelet microparticles: detection and assessment of their paradoxical functional roles in disease and regenerative medicine. *Blood Reviews* 2014; 28: 155–66.
157. Plutzky J. PPAR įtaka makrovaskulinių cukrinio diabeto komplikacijų vystymuisi. *Diabeto panorama* 2005; 17: 30–5.
158. Body R, Pemberton P, Ali F, McDowell G, Carley S, Smith A et al. Low soluble P-selectin may facilitate early exclusion of acute myocardial infarction. *Clinica Chimica Acta* 2011; 412: 614–8.
159. Taguchi I, Abe S, Inoue T. Cyclophilin A is a promising predictor of coronary artery disease. *Circulation Journal* 2013; 77: 321–22.
160. Zhang T, Zhang J, Ge H. Functions of cyclophilin A in atherosclerosis. *Experimental & Clinical Cardiology* 2013; 18(2): e118–e124.
161. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Aoki T, Nachioka K et al. Plasma cyclophilin A is a novel biomarker for coronary artery disease. *Circulation Journal* 2013; 77: 447–55.
162. Jin Z-G, Lungu AO, Xie L, Wang M, Wong C, Berk BC. Cyclophilin A is a proinflammatory cytokine that activates endothelial cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2004; 24: 1186–91.
163. Elvers M, Herrmann A, Seizer P, Münzer P, Beck S, Schönberger T et al. Intracellular cyclophilin A is an important Ca²⁺ regulator in platelets and

- critically involved in arterial thrombus formation. *Blood* 2012; 120(6): 1317–26.
164. Soe NN, Sowden M, Baskaran P, Kim Y, Nigro P, Smolock EM et al. Acetylation of cyclophilin A is required for its secretion and vascular cell activation. *Cardiovascular Research* 2014; 101: 444–53.
165. Nigro P, Pompilio G, Capogrossi MC. Cyclophilin A: a key player for human disease. *Cell Death and Disease* 2013; 4: e888 DOI 10.1038/cddis.2013.410.
166. Nigro P, Satoh K, O'Dell MR, Soe NN, Cui Z, Mohan A et al. Cyclophilin A is an inflammatory mediator that promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *The Journal of Experimental Medicine* 2011; 208(1): 53–66.
167. Soe NN, Berk BC. Cyclophilin A: a mediator of cardiovascular pathology. *Journal of the Korean Society of Hypertension* 2011; 17(4): 133–47.
168. Kockx M, Jessup W, Kritharides L. Cyclosporin A and atherosclerosis – cellular pathways in atherogenesis. *Pharmacology & Therapeutics* 2010; 128: 106–18.
169. Satoh K, Shimokawa H, Berk BC. Cyclophilin A: promising new target in cardiovascular therapy. *Circulation Journal* 2010; 74(11): 2249–56.
170. Wang WL, Yuan YJ, Xue FS, Liao X, Wang Q, Xiong J et al. Extracellular cyclophilin A may be a potential target to protect against myocardial reperfusion injury. *Medical Hypotheses* 2011; 77: 734–8.
171. Seizer P, Schönberger T, Schött M, Lang MR, Langer HF, Bigalke B et al. EMMPRIN and its ligand cyclophilin A regulate MT1-MMP, MMP-9 and M-CSF during foam cell formation. *Atherosclerosis* 2010; 209: 51–7.
172. Rajendran P, Nandakumar N, Rengarajan T, Palaniswami R, Gnanadhas EN, Lakshminarasiah U et al. Antioxidants and human diseases. *Clinica Chimica Acta* 2014; 436: 332–47.

173. Yang H, Jin X, Wai Kei Lam C, Yan S-K. Oxidative stress and diabetes mellitus. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2011; 49(11): 1773–82.
174. Salazar J, Martinez MS, Chavez M, Toledo A, Anez R, Torres Y et al. C-reactive protein: clinical and epidemiological perspectives. *Cardiology Research and Practice* 2014; DOI 10.1155/2014/605810.
175. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 230–5.
176. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS et al., for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344: 1959–65.
177. Cozlea DL, Farcas DM, Nagy A, Keresztesi AA, Tifrea R, Cozlea L et al. The impact of C reactive protein on global cardiovascular risk on patients with coronary artery disease. *Current Health Sciences Journal* 2013; 39(4): 225–31.
178. Lenting PJ, Casari C, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor: the old, the new and the unknown. *Journal of Thrombosis Haemostasis* 2012; 10(12): 2428–37.
179. Martinic-Popovic I, Simundic A-M, Dukic L, Lovrencic-Huzjan A, Popovic A, Seric V. The association of inflammatory markers with cerebral vasoreactivity and carotid atherosclerosis in transient ischaemic attack. *Clinical Biochemistry* 2014; DOI 10.1016/j.clinbiochem.2014.07.010.
180. Xue H, Wang J, Hou J, Gao J, Chen S, Zhu H. Ideal cardiovascular health behaviors and factors and high sensitivity C-reactive protein: the Kailuan cross-sectional study in Chinese. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2014; DOI 10.1515/cclm-2013-0657.

181. Vonbank A, Saely CH, Rein P, Beer S, Breuss J, Boehnel C et al. Insulin resistance is associated with the metabolic syndrome and is not directly linked to coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta* 2011; 412: 1003–7.
182. Chiu T-Y, Chen C-Y, Chen S-Y, Soon C-C, Chen J-W. Indicators associated with coronary atherosclerosis in metabolic syndrome. *Clinica Chimica Acta* 2012; 413: 226–31.
183. Sugimori H, Tomoda F, Koike T, Kinuno H, Kurosaki H, Masutani T et al. Blood rheology and platelet function in untreated early-stage essential hypertensives complicated with metabolic syndrome. *International Journal of Hypertension* 2012; DOI 10.1155/2012/109830.
184. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Casetti E, Nardin M, Bellomo G et al. Diabetes, glucose control and mean platelet volume: a single-centre cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014; 104: 288–94.
185. Vaidya D, Yanek LR, Faraday N, Moy TF, Becker LC, Becker DM. Native platelet aggregation and response to aspirin in persons with the metabolic syndrome and its components. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2009; 7(4): 289–96.
186. Genc H, Dogru T, Tapan S, Tasci I, Bozoglu E, Gok M et al. Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin and von Willebrand factor levels in subjects with prediabetes: the impact of metabolic syndrome. *Clinical Biochemistry* 2012; 45: 92–5.
187. Ferroni P, Guagnano MT, Falco A, Paoletti V, Manigrasso MR, Michetti N et al. Association of low-grade inflammation and platelet activation in patients with hypertension with microalbuminuria. *Clinical Science* 2008; 114: 449–55.
188. Franchini M, Crestani S, Frattini F, Sissa C, Bonfanti C. ABO blood group and von Willebrand factor: biological implications. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2014; DOI 10.1515/cclm-2014-0564.

189. Ideia M, Hirayama S, Miyake N, Kon M, Horiuchi Y, Ueno T et al. Mean postprandial triglyceride concentration is an independent risk factor for carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Clinica Chimica Acta* 2014; 430: 134–9.
190. Boren J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen M-R. Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clinica Chimica Acta* 2014; 431: 131–42.
191. Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA, Mostaza JM, Pintó X, de la Cruz JJ, Banegas JR et al. Atherogenic dyslipidemia: prevalence and management in lipid clinics. *Revista Clínica Española* 2014; DOI: 10.1016/j.rce.2014.06.001.
192. Elis A, Pereg D, Froom P, Lishner M, Segev D, Hermoni D. HDL-C levels and revascularization procedures in coronary heart disease patients treated with statins to target LDL-C levels. *Clinical Cardiology* 2011; 34(9): 572–6.
193. Balachandiran M, Selvakumar C, Sridhar MG. Platelet aggregation, fibrinogen and lipid profile in cerebrovascular accidents. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* 2012; 3(2): B115–21.
194. Lippi G, Pavesi F, Pipitone S. Evaluation of mean platelet volume with four hematological analyzers: harmonization is still an unresolved issue. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2014; DOI: 10.1097/MBC.0000000000000220.
195. Santimone I, Di Castelnuovo A, De Curtis A, Spinelli M, Cugino D, Gianfagna F et al. White blood cell count, sex and age are major determinants of heterogeneity of platelet indices in an adult general population: results from the MOLI-SANI project. *Haematologica* 2011; 96(8): 1180–8.
196. Sachdev R, Tiwari AK, Goel S, Raina V, Sethi M. Establishing biological reference intervals for novel platelet parameters (immature platelet fraction, high immature platelet fraction, platelet distribution width, platelet large cell ratio, platelet-X, plateletcrit, and platelet distribution

- width) and their correlations among each other. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 2014; 57: 231–5.
197. Vrsalovica M, Pintaric H, Babic Z, Pavlov M, Vrsalovic Presecki A, Getaldic B et al. Impact of admission anemia, C-reactive protein and mean platelet volume on short term mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Clinical Biochemistry* 2012; 45: 1506–9.
198. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Costa MA, Palazuelos J et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50: 1541–7.
199. Piccolo R, Galasso G, De Luca G, Parodi G, Antonucci D, Esposito G et al. Relationship between changes in platelet reactivity and ischemic events following percutaneous coronary intervention: A meta-regression analysis of 30 randomized trials. *Atherosclerosis* 2014; 234: 176–84.
200. Andreoli C, Bassi A, Gregg EO, Nunziata A, Puntoni R, Corsini E. Effects of cigarette smoking on circulating leukocytes and plasma cytokines in monozygotic twins. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2014; DOI 10.1515/cclm-2013-0290.
201. Wang J, Song J, Wu J, He C, Xu C, Liu Y. Leukocyte and leukocyte subset counts reveal compensatory mechanisms in coronary heart disease. *Clinica Chimica Acta* 2013; 418: 79–85.
202. Rutten B, Tersteeg C, Vrijenhoek JEP, van Holten TC, Elsenberg EHAM, Mak-Nienhuis EM et al. Increased platelet reactivity is associated with circulating platelet monocyte complexes and macrophages in human atherosclerotic plaques. *PLoS ONE* 2014; 9(8): e105019. DOI 10.1371/journal.pone.0105019.
203. Lukasik M, Dworacki G, Michalak S, Kufel-Grabowska J, Golanski J, Watala C et al. Aspirin treatment influences platelet-related inflammatory

- biomarkers in healthy individuals but not in acute stroke patients. *Thrombosis Research* 2011; 128: e73–e80.
204. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, Basili S, Falco A, Marinopiccoli M et al. Platelet activation in obese women. Role of inflammation and oxidant stress. *Journal of the American Medical Association* 2002; 288: 2008–14.
205. Würtz M, Hvas A-M, Kristensen SD, Lerkevang Grove E. Platelet aggregation is dependent on platelet count in patients with coronary artery disease. *Thrombosis Research* 2012; 129: 56–61.
206. Gremmel T, Xhelili E, Steiner S, Koppensteiner R, Kopp CW, Panzer S. Response to antiplatelet therapy and platelet reactivity to thrombin receptor activating peptide-6 in cardiovascular interventions: differences between peripheral and coronary angioplasty. *Atherosclerosis* 2014; 232: 119–24.
207. Montagnana M, Fava C, Arosio E, Degan M, Tommasoli RM, De Marchi S et al. Inflammation and platelet activation in peripheral arterial occlusive disease. *International Journal of Angiology* 2007; 16(3): 84–8.
208. Burdess A, Michelsen AE, Brosstad F, Fox KAA, Newby DE, Nimmo AF. Platelet activation in patients with peripheral vascular disease: reproducibility and comparability of platelet markers. *Thrombosis Research* 2012; 129: 50–5.
209. Schneider DJ, Holmes CE, Taatjes-Sommer HS, Sobel BE. Contributions of young platelets and of previously activated platelets to platelet reactivity in patients with coronary artery disease. *Thrombosis Research* 2008; 121: 455–62.
210. Jayachandran M, Litwiller RD, Lahr BD, Bailey KR, Owen WG, Mulvagh SL et al. Alterations in platelet function and cell-derived microvesicles in recently menopausal women: relationship to metabolic syndrome and atherogenic risk. *Journal of Cardiovascular Translational Research* 2011; 4: 811–22.

211. Seferović JP, Milinković I, Tešić M, Ristić A, Lalić N, Simeunović D et al. The role of glycemia in acute heart failure patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2014; DOI 10.1515/cclm-2014-0239.
212. Limberaki E, Eleftheriou Ph, Vagdatli E, Kostoglou V, Petrou Ch. Serum antioxidant status among young, middle-aged and elderly people before and after antioxidant rich diet. *Hippokratia* 2012; 16(2): 112–23.

9. PUBLIKACIJOS, PRANEŠIMAI IR TEZĖS

Publikacijos:

1. **Banys V.** Trombocitų hiperfunkcijos vaidmuo aterosklerozės ir metabolinio sindromo patogenezėje. *Laboratorinė medicina* 2012; 14(3): 136–46.
2. **Banys V,** Kučinskienė ZA, Andrejevaitė V, Kaminskas A, Jablonskienė V, Vitkus D. Ciklofilino A ir tradicinių aterosklerozės žymenų reikšmė vertinant širdies ir kraujagyslių ligas. *Laboratorinė medicina* 2014; 16(1): 3–13.
3. **Banys V,** Andrejevaitė V, Šapoka V, Kučinskienė ZA. Platelet function and indices in Lithuanian men with dyslipidemia: associations with inflammatory biomarkers. *Acta medica Lituanica* 2014; 21(4): 161–7.

Publikacijos nerecenzuojamuose žurnaluose:

1. **Banys V.** Hiperkoaguliacinės būklės laboratorinės medicinos gydytojo požiūriu. *Lietuvos gydytojo žurnalas* 2011; 1: 26–9.
2. **Banys V.** Trombofilijų laboratorinės diagnostikos ypatumai. *Lietuvos gydytojo žurnalas* 2014; 10: 17–24.

Pranešimai konferencijose:

1. 2012 m. gruodžio 6 d. pranešimas „Metabolinio sindromo ir aterosklerozės patogenezės ypatumai: trombocitų ir uždegimo žymenų paieškos ir tyrimai“ Lietuvos laboratorinės medicinos draugijos Vilniaus filialo mokslinėje praktinėje konferencijoje Vilniuje.
2. 2013 m. balandžio 18 d. pranešimas „Krešėjimo tyrimų preanalizinio etapo aspektai“ Lietuvos laboratorinės medicinos draugijos organizuotoje tarptautinėje konferencijoje „Kokybės valdymo laboratorinėje medicinoje svarba: aktualūs preanalizinio ir analizinio etapų klausimai“ Vilniuje.

3. 2013 m. spalio 3 d. pranešimas „Trombocitų funkcijų tyrimai: ką pasirinkti?“ Lietuvos laboratorinės medicinos draugijos Klaipėdos filialo mokslinėje praktinėje konferencijoje Klaipėdoje.
4. 2013 m. lapkričio 7 d. pranešimas „Agregometrija: kas geriau – plazma ar visas kraujas?“ Lietuvos laboratorinės medicinos draugijos Vilniaus filialo mokslinėje praktinėje konferencijoje Vilniuje.
5. 2013 m. gruodžio 12 d. pranešimas „2013 m. Clinical Chemistry ir Journal of Thrombosis and Haemostasis žurnalų apžvalga“ Lietuvos laboratorinės medicinos draugijos Vilniaus filialo mokslinėje praktinėje konferencijoje Vilniuje.
6. 2014 m. rugsėjo 19 d. pranešimas „Coherence of platelet function with biochemical atherosclerosis and metabolic syndrome risk factors“ Baltijos šalių laboratorinės medicinos 12-ajame kongrese BALM 2014 Rygoje (Latvija).

Tezės ir stendiniai pranešimai:

1. Pikta M, **Banys V**, Olovjankina N, Viigimaa M, Tonne J, Titova T. Samples storage time influence on whole blood impedance aggregometry results. Tezės publikuotos 45-ojo Šiaurės šalių krešėjimo suvažiavimo (45th Nordic Coagulation Meeting), vykusio 2012 m. rugpjūčio 30–rugsėjo 1 d. Stokholme (Švedijoje), specialiajame leidinyje.
2. **Banys V**, Cimoš R. Design and application of lupus anticoagulant diagnostic algorithm. *Biochemia Medica* 2012; 22(3): A54–A204. Stendinis pranešimas pateiktas 2-ajame Europos jungtiniame EFCC ir UEMS kongrese „Laboratorinės medicinos klinikinės sąsajos“ 2012 m. spalio 10–13 d. Dubrovnike (Kroatija).
3. **Banys V**. A case report of EDTA contamination and high potassium result in non-hemolyzed serum. *Biochemia Medica* 2013; 23(1): A24–A25. Stendinis pranešimas pateiktas 2-ojoje EFLM-BD Europos preanalizinio etapo konferencijoje 2013 m. kovo 1–2 d. Zagrebe (Kroatija).

4. Bagdonaitė L, **Banys V**. Relation between oxidized low density lipoproteins and chronic liver inflammation process. *Atherosclerosis* 2014; 235(2): e163. Stendinis pranešimas pateiktas Europos aterosklerozės draugijos 2014 metų kongrese 2014 m. gegužės 31–birželio 3 d. Madride (Ispanija).
5. Bagdonaitė L, **Banys V**, Povilonytė D. Association of oxidative system components with chronic liver inflammation. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52: S1404. Stendinis pranešimas pateiktas Pasauliniame klinikinės chemijos ir laboratorinės medicinos kongrese „WorldLab2014“ 2014 m. birželio 22–26 d. Stambule (Turkija).
6. **Banys V**, Kaminskas A, Kučinskienė ZA. Cyclophilin A as a potential platelet hyperreactivity marker in patients with high risk of atherosclerosis and metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(Special suppl): S253. Stendinis pranešimas pateiktas Pasauliniame klinikinės chemijos ir laboratorinės medicinos kongrese „WorldLab2014“ 2014 m. birželio 22–26 d. Stambule (Turkija).

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju darbo vadovei profesorei habilituotai daktarei Zitai Aušrelei Kučinskienei už paskatinimą, neaprėpiamą tikėjimą, paramą, vertingus patarimus, geranoriškumą ir kantrybę.

Esu be galo dėkingas savo šeimai, tėvams ir draugams už didžiavimąsi ir nuolatinį palaikymą.

Dėkoju:

- profesoriui Arvydui Kaminskui ir visai projekto „Biogėrimai“ komandai už bendradarbiavimą sudarant kontrolinę grupę;
- doktorantei Viktorijai Andrejevaitei ir jos darbo vadovui profesoriui Virginijui Šapokai už bendradarbiavimą sudarant rizikos grupę;
- Tomai Tamulevičienei už pagalbą diegiant automatizuotą imunofermentinį ciklofilino A tyrimo metodą;
- Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės medicinos centro Biochemijos laboratorijos, Hematologijos ir bendrosios citologijos laboratorijos bei laboratorinių tyrimų registratūros darbuotojams už atsakingai atliktą kasdienį darbą.

PRIEDAI

1 priedas. Biomedicininio tyrimo „Biologiškai aktyvių medžiagų savybių, stabilumo, įtakos maisto matricoms ir žmonių sveikatai tyrimai“ asmens informavimo forma

BIOGĖRIMAI

Biologiškai aktyvių medžiagų savybių, stabilumo, įtakos maisto matricoms ir žmonių sveikatai tyrimai (Investigation of bioactive substances in food matrices and their influence on human health)

ASMENS INFORMAVIMO FORMA

Protokolo Nr. SVE-12003

Versija Nr. 02

Data: 2012-11-28

Jūs esate kviečiami dalyvauti moksliniame tyrime „Biologiškai aktyvių medžiagų savybių, stabilumo, įtakos maisto matricoms ir žmonių sveikatai tyrimai“, kuris bus vykdomas Vilniaus Universiteto Medicinos fakultete. Šios „**Asmens informavimo formos**“ **tikslas** – supažindinti Jus su mokslinio tyrimo pavadinimu, tyrimo procedūromis, teisėmis ir pareigomis mokslinio tyrimo metu, Jūsų patiriamais nepatogumais.

Mūsų **tyrimo tikslas** yra sukurti maisto produktų su natūraliomis biologiškai veikliomis maisto medžiagomis technologijų prototipus, įgalinančius racionaliai naudojant vietines ir atvežtines žaliavas pramoniniu būdu gaminti sveikus ir saugius padidintos biologinės vertės maisto produktus.

Tyrimo užsakovas – Kauno technologijos universitetas (užsakovo įgaliotas atstovas - dr. Algirdas Liutkevičius, KTU Maisto instituto Maisto technologijos laboratorijos vedėjas). Už šį biomedicininį tyrimą tiesiogiai yra atsakinga Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra. Šio projekto biomedicininis tyrimas prasidės 2013 m. rugsėjo mėnesį ir baigsis iki 2014 m. lapkričio mėn. Projekto metu bus ištirti 125 asmenys. Tai – jungtinis projektas, kuriame dalyvaus Kauno technologijos universiteto ir Medicinos fakulteto mokslininkai.

Šio biomedicininio **tyrimo pobūdis** – dalyviams bus nemokamai pateikti biologiškai vertingi produktai (gėrimai), kuriuos teks vartoti tris savaites. Tiriamiesiems bus atliekami kraujo biocheminiai bei žarnyno mikrofloros tyrimai, matuojamas kraujospūdis, ūgis ir svoris.

Mes Jus kviečiame dalyvauti tyrime, nes ieškome sveikų - **20-24 metų amžiaus asmenų**. Sutikimas dalyvauti šiame tyrime priklauso tik nuo Jūsų paties apsisprendimo. Jeigu sutiksite dalyvauti tyrime, **jums reikia pranešti mums**. Jeigu atitiksime atrankos kriterijus ir vis dar norėsite dalyvauti tyrime, mes su jumis papildomai susisieksime. Jums teks atvykti į Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės medicinos centrą du kartus, kur bus atliekami tyrimai.

Numatome, kad tyrime dalyvaus asmenys, kurie bus suskirstyti į tiriamųjų grupes pagal vartojimui pateiktus produktus.

Planuojama **biomedicininio tyrimo nauda tiriamajam** – sveikos mitybos, medicininės rekomendacijos bei metodinė medžiaga, kurią suteiks patyrę Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto mokslininkai. Tiriamiesiems asmeniškai bus pateikti ir paaiškinti atliktų tyrimų rezultatai. Tuo pačiu tyrėjai gaus svarbią mokslinę informaciją, kuri bus svarbi mokslui bei galės būti pritaikyta maisto gamybos įmonių praktikoje, organizuojant naujų saugių, aukštesnės kokybės ir padidintos biologinės vertės, produktų gamybą.

Jūs bet kada galėsite **pasitraukti iš tyrimo**, neatskleisdami savo pasitraukimo priežasties.

Jeigu sutiksite dalyvauti tyrime, **jūsų prašysime du kartus apsilankyti** Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės medicinos centre (Santariškių g. 2) tyrimams atlikti. Pirmojo vizito metu bus imamas veninis kraujas, surenkami jūsų atnešti bandiniai žarnyno mikrobiologiniam tyrimui, matuojamas kraujospūdis, ūgis, svoris ir pateikiami produktai vartojimui. Po trijų savaitžių antrą kartą bus imamas veninis kraujas ir

2012-11-28

BIOGĖRIMAI

Biologiškai aktyvių medžiagų savybių, stabilumo, įtakos maisto matricoms ir žmonių sveikatai tyrimai (Investigation of bioactive substances in food matrices and their influence on human health)

renkami bandiniai žarnyno mikrobiologiniam tyrimui, matuojamas kraujospūdis, ūgis ir svoris.

Biomedicininio tyrimo metu tiriamieji gali sugaišti laiką ir patirti galimą nedidelį skausmą kraujo ėmimo metu.

Dėl Jūsų patogumo mes pasistengsime su Jumis suderinti mūsų susitikimams labiausiai tinkamą datą ir laiką.

Tiriamųjų konfidencialumo užtikrinimas ir asmens duomenų apsauga. Visos anketos bus koduojamos. Tiriamųjų asmens duomenis tvarkys tik įgalioti Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto tyrėjai. Po tyrimo respondentų asmens duomenys (adresai, telefonai, E-pašto adresatai) bus iš karto sunaikinti.

Jeigu sutinkate dalyvauti tyrime ir **norėtumėte daugiau sužinoti informacijos apie numatomą tyrimą**, prašome kreiptis į tyrėjus:

Pagrindinis tyrėjas: Prof. Dr. (HP) Arvydas Kaminskas,

Tel.: 85 2398726; 8687 27240, El. paštas: arvydas.kaminskas@mf.vu.lt

Tyrėja: Doc. Dr. Valerija Jablonskienė,

Tel.: 85 2398721, El. paštas: valerija.jablonskiene@mf.vu.lt

Tyrėja: Doc. Dr. Loreta Bagdonaitė,

Tel.: 8687 17630, El. paštas: loreta.bagdonaitė@santa.lt

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

M.K. Čiurlionio g.21, LT-03101, Vilnius

Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra

Dėkojame už sugaištą laiką skaitant šią informaciją.

2012-11-28

2 priedas. Leidimo atlikti biomedicininį tyrimą „Biologiškai aktyvių medžiagų savybių, stabilumo, įtakos maisto matricoms ir žmonių sveikatai tyrimai“

kopija



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

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

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

**LEIDIMAS
ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ**

2012-11-29 Nr. 158200-12-557-158

Tyrimo pavadinimas:

Biologiškai aktyvių medžiagų savybių, stabilumo, įtakos maisto matricoms ir žmonių sveikatai tyrimai

Protokolo Nr.: SVE-12003

Versija: 01

Data: 2012-10-25

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba):

Versija: 02

Data: 2012-11-28

Pagrindiniai tyrėjai: A. Kaminskas

Tyrimo centras:

Įstaigos pavadinimas: Vilniaus universitetas, medicinos fakultetas

Adresas: M.K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius

Leidimas galioja iki: 2014-10-31

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2012/12), vykusio 2012 m. lapkričio mėn. 29 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr. Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kęstutis Žagminas	epidemiologija	taip
3	dr. Jaunius Gumbis	teisė	taip
4	dr. Marija Veniūtė	visuomenės sveikata	ne
5	dr. Arūnas Rimkus	medicina	taip
6	prof.dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	taip
7	Laura Malinauskienė	medicina	ne
8	dr. Eglė Zubienė	psichologija	taip
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkė



Vytautė Pečiulienė

3 priedas. Biomedicininio tyrimo „Nerimo sutrikimų įtaka didelės kardiovaskulinės rizikos rūkančių vyrų aterosklerozės ir hemostazės biologiniams žymenims bei kraujagyslių funkcijai“ asmens informavimo forma ir informuoto asmens sutikimo forma

*Tyrimo Nr. VAI
2012 m. gegužės 09 d.*

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma, versija 1.0

ASMENS INFORMAVIMO FORMA

Biomedicininio tyrimo pavadinimas

Nerimo sutrikimų įtaka didelės kardiovaskulinės rizikos rūkančiųjų vyrų aterosklerozės ir hemostazės biologiniams žymenims bei kraujagyslių funkcijai.

Norėtume pakviesti Jus dalyvauti šiame biomedicininiame tyrime. Informuosime Jus apie mūsų mokslinio tyrimo tikslą, metodus, naudą, riziką ir suteiksime kitą svarbią informaciją. Jei nuspręsite dalyvauti, paprašysime Jūsų pasirašyti šią sutikimo formą. Neskubėkite ir atidžiai perskaitykite šį dokumentą, jei nesupratote kokio nors žodžio ar teiginio, būtinai užduokite visus iškilusius klausimus tyrimo gydytojui ar kitiems tyrimo komandos nariams. Prieš apsispręsdami, galite pasitarti su šeimos nariais ar draugais. Šio biomedicininio tyrimo atlikimui pritarė Vilniaus regioninis biomedicininių tyrimų etikos komitetas. Labai svarbu, kad suprastumėte, jog dalyvavimas tyrime yra savanoriškas. Jūs turite teisę atsisakyti dalyvauti tyrime, o pradėjęs dalyvauti, galite bet kada iš jo pasitraukti. Jūsų sprendimas atsisakyti dalyvauti ar nutraukti dalyvavimą niekaip neįtakos Jums teikiamos sveikatos priežiūros.

Tyrimo sritis, aktualumas ir tikslai. Nors gyvenimo trukmė ilgėja, tačiau pasaulyje mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų skaičius išlieka didelis ir netgi didėja. Pagrindiniai širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai yra rūkymas, padidėjęs arterinis kraujo spaudimas, padidėjusi cholesterolio koncentracija kraujyje, netaisyklinga mityba bei mažas fizinis aktyvumas. Kiti rizikos veiksniai, turintys įtakos širdies ir kraujagyslių ligoms vystytis, yra antsvoris, nutukimas, cukrinis diabetas, piktnaudžiavimas alkoholiu ir psichinis bei socialinis stresas*. Psichosocialiniai ir elgsenos veiksniai, taip pat ir emocijos (depresija, nerimas, pyktis, stresas) bei priešiškus didina širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) riziką, skatina jų progresavimą. Tabako vartojimas sukelia priklausomybę. Pusė rūkančiųjų miršta nuo tiesioginių rūkymo sukeltų pasekmių. Pastebėta, kad rūkantieji dažniau serga su stresu susijusiomis psichinėmis ligomis: depresija, potrauminio streso sindromu ir kitais nerimo sutrikimais. Savalaikė ŠKL didelės rizikos pacientų atranka ir laiku paskirtas profilaktinis gydymas gali veiksmingai sumažinti sergamumą ir mirtinumą nuo ŠKL.

Atlikta labai daug tyrimų tiriant depresiją, bet daug mažiau žinoma apie nerimo, kaip rizikos faktoriaus, poveikį ŠKL išsivystymo rizikai ir progresavimui. Nerimas aktyvuoja žmogaus nervų sistemą per elgesio ir psichologinius pokyčius, kurie pagerina organizmo gebėjimą koreguoti pastovią vidinę pusiausvyrą (homeostazę) ir padidina išgyvenamumą. Pasirodo, šie procesai neigiamai veikia organizmo

savireguliaciją, todėl atsiranda metaboliniai sutrikimai, uždegimas, atsparumas insulinui ir vidinio kraujagyslių sluoksnio (endotelio) funkcijos sutrikimas. Mūsų tiriamieji - darbingo amžiaus, metaboliniu sindromu sergantys rūkantys vyrai. Tikimės, kad mūsų biomedicininis tyrimas padės įvertinti, ar nerimo sutrikimai galėtų būti reikšmingas rizikos faktorius, ieškant labai didelės ŠKL rizikos pacientų.

Biomedicininio tyrimo tikslas. Įvertinti nerimo sutrikimų įtaką didelės kardiovaskulinės rizikos rūkančiųjų vyrų aterotrombozės biologiniams žymenims ir kraujagyslių funkcijos rodikliams. Palyginsime dvi grupes: vienoje bus nerimo sutrikimai, o kitoje psichikos sutrikimų nebus.

Tinkamumas dalyvauti tyrime. Privalo būti visi įtraukimo kriterijai.

1. Vyrų nuo 40 iki 55 metų, kuriems pagal *Asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programą* (toliau programą) nustatytas metabolinis sindromas. Metabolinio sindromo kriterijuose privalo būti bent 3 iš 5 komponentų:
 - 1.1. Gliukozė plazmoje $\geq 5,6$ mmol/l
 - 1.2. Didelio tankio cholesterolio koncentracija (DTL-ch) $< 1,0$ mmol/l
 - 1.3. Trigliceridai $> 1,7$ mmol/l
 - 1.4. Juosmens apimtis ≥ 102 cm
 - 1.5. AKS $\geq 130/85$ mmHg ar gydymas kraujospūdį mažinančiais vaistais.
2. Rūkantis ≥ 10 cigarečių per dieną ≥ 10 metų.
3. Nustatytas vienas ar daugiau nerimo grupės sutrikimų (agorafobija, socialinė fobija, panikos sutrikimas, obsesinis kompulsinis sutrikimas, potrauminio streso sutrikimas, generalizuoto nerimo sutrikimas) arba nėra psichikos sutrikimų, taikant MINI tarptautinę neuropsichiatrinę apklausą (M.I.N.I.).
4. Pasirašyta informuoto asmens sutikimo forma.

Biomedicininį tyrimą atliksime VUL SK Kardiologinės prevencijos poskyryje (KPP) bendradarbiaujant su SK Laboratorinės medicinos diagnostikos centru. Atranka į biomedicininį tyrimą ir mokslinis tyrimas užtruks apie 2 valandas. Planuojame ištirti apie 340 tiriamųjų. Biomedicininio tyrimo planas.

Biomedicininis tyrimas (Tyrėja Viktorija Andrejevaitė).

1. Tiriamajam atvykus į VUL SK KPP ištyrimui pagal programą, pasiūlysiu dalyvauti moksliniame tyrime. Surinksime medicininę asmens istoriją, specialiais klausimynais atrinksime įtraukimo kriterijus atitinkančius asmenis ir pakviesime dalyvauti biomediciniame tyrime.

2. Tyrėja apklausos būdu užpildys tiriamojo asmens duomenų rinkimo formą. Surinksime sociodemografinius duomenis, įvertinsime rizikos veiksnius, rūkymo anamnezę, priklausomybės nuo nikotino sunkumą, motyvaciją, sveikatos ir kokybės vertinimą.
3. Pagal geros praktikos taisykles tyrėja išmatuos anglies monoksido (CO) iškvepiamame ore kiekį, pažymės reikšmę duomenų rinkimo formoje. CO matavimas yra patvirtintas rūkymo statuso (rūko/nerūko) biologinis žymuo.
4. Naudodama "Alkoholio, tabako ir psichiką veikiančių medžiagų vartojimo įvertinimo klausimyną" (ASSIST), tyrėja apklaus ir įvertins psichiką veikiančių medžiagų vartojimo riziką.
5. Paimsime veninio kraujo mėginius hematologiniams, biocheminiams ir tėkmės citometrijos tyrimams, nustatysime specialiuosius uždegimo ir hemostazės rodiklius: fibrinogeną, interleukiną-6, interleukiną-10, leptiną, specifinius trombocitų žymenis: PAC-1, CD42a, CD63, CD45/14.
6. Vertindami biomedicininio tyrimo rezultatus naudosime ne tik tiriamųjų duomenų rinkimo formos duomenis, specialiuosius uždegiminius ir hemostazės žymenis, bet ir pagal programą atliktų antropometrinių, laboratorinių ir kraujagyslių instrumentinių tyrimus iš KPP duomenų bazės.

Tyrimo užsakovas ir tyrėjai. Šio biomedicininio tyrimo užsakovas yra Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas (VU MF). Pagrindinis tyrėjas VU MF Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinikos vadovas profesorius Virginijus Šapoka ir tyrėja gydytoja VU MF doktorantė Viktorija Andrejevaitė.

Tyrimo nauda. Įvertinsime alkoholio ir psichoaktyvių medžiagų vartojimo individualią riziką. Pagal nustatytą rizikos laipsnį parinksime tinkamiausią pagalbos metodą. Taip pat įvertinsime priklausomybės nuo nikotino sunkumo laipsnį, atliksime struktūruotą neuropsichiatrinę apklausą. Norintiems mesti rūkyti pasiūlysiame dalyvauti VUL SK kardiologinės prevencijos poskyrio rūkymo nutraukimo programoje. Diagnozavus nerimo sutrikimus, paaiškinsime apie gydymo galimybes ir metodus. Asmeniui prašant, parašysime išrašą šeimos gydytojui arba psichiatrui. Be to, naujausiais laboratorinės medicinos metodais įvertinsime uždegiminius ir hemostazės biologinius aterosklerozės progresavimo žymenis, informuosime apie individualią ŠKL riziką, patarsime kaip koreguoti rizikos veiksnius. Joks užmokestis arba kitokia kompensacija už dalyvavimą tyrime nenumatyti. Tyrimo nauda tyrėjams bus tik mokslinė. Jokios finansinės naudos už tyrimo veiksmus tyrėjai negaus.

Galima rizika bei žala. Jums dalyvaujant tyrime nebus skiriama jokių papildomų gydomųjų vaistinių preparatų. Atliekami tyrimai saugūs, todėl Jums dalyvaujant tyrime papildomos rizikos ir žalos nenumatoma. Paimsime kraujo iš venos laboratoriniams tyrimams, galite jausti nedidelį skausmą, dūrio vietoje galima kraujosrūva (mėlynė), ar lokali infekcija.

Tiriamųjų konfidencialumas ir asmens duomenų apsauga. Jei sutiksite dalyvauti šiame tyrime, gydytojas tyrėjas ir tyrimo personalas, rinks (tiek iš Jūsų, tiek iš medicinos dokumentų) ir naudos tyrimui atlikti reikalingą informaciją apie Jus (vardas, pavardė, telefono numeris, gyvenamosios vietos adresas, tyrimų ir apžiūrų rezultatai, nepageidaujamos reakcijos ir reiškiniai). Visa informacija bus užrašoma specialiai klinikiniam tyrimui sudaromuose elektroniniuose ir „popieriniuose“ dokumentuose ir saugoma tyrimo centre 6 metus po tyrimo pabaigos. Tiek laiko saugoti duomenis įpareigoja teisės aktai dėl duomenų kokybės ir kontrolės užtikrinimo. Vėliau Jūsų asmens duomenys bus sunaikinti tyrimo centro nustatyta tvarka. Pasirašydami šią formą Jūs sutinkate, kad tyrimo centro tyrėjai, tyrimus kontroliuojančios institucijos (pvz., Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba, etikos komitetai) ir įgalioti tyrimo užsakovo (Vilniaus Universiteto Medicinos fakuleto) asmenys, prižiūrintys tyrimą, galės susipažinti su visa, šio tyrimo tikslais, apie Jus surinkta informacija. Visiems kitiems asmenims ar įmonėms bus teikiami tik užkoduoti sveikatos duomenys, neleidžiantys tiesiogiai nustatyti Jūsų tapatybės. („Užkoduoti“ reiškia, kad dokumentuose bus nurodomas ne Jūsų vardas ir pavardė, o specialus numeris, kurį susieti su Jūsų asmeniu galės tik gydytojas tyrėjas). Tyrimo gydytojai surinktus duomenis naudos tik šio klinikinio tyrimo tikslais. Iš mokslinių publikacijų ar skelbiamų biomedicininio tyrimo duomenų nebus galima identifikuoti tiriamųjų. Jūs turite teisę susipažinti, kokie duomenys apie jus buvo surinkti, taip pat galite reikalauti ištaisyti, sunaikinti ar sustabdyti savo asmens duomenų tvarkymo veiksmus, jei nuspręsite pasitraukti iš tyrimo anksčiau numatyto laiko. Tuomet tyrėjai neberinks apie Jus naujos informacijos, tačiau negalės sunaikinti iki tol surinktų duomenų.

Kontaktinė informacija. Gydytojai tyrėjai, Viktorijai Andrejevaitei, galite paskambinti ir užduoti visus su tyrimu susijusius klausimus darbo metu, telefonu 8 682 94236. Dėl savo, kaip tyrimo dalyvio teisių, galite kreiptis į Vilniaus regioninį biomedicininių tyrimų etikos komitetą, tel. (8-5) 2686998.

*Petruilionienė Ž. Kardiovaskulinės rizikos įvertinimo ir modifikavimo įtaka aterosklerozės progresavimui ir sąsajos su arterijų sienelės pažeidimo žymenimis. Habilitacijos procedūrai teikiamų mokslo darbų apžvalga, 2009m.

INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMAS

Perskaičiau šią informaciją ir supratau tyrimo „Nerimo sutrikimų įtaka didelės kardiovaskulinės rizikos rūkančiųjų vyrų aterosklerozės ir hemostazės biologiniams žymenims bei kraujagyslių funkcijai“ tikslus. Turėjau galimybę pateikti klausimus ir gauti suprantamus paaiškinimus. Sutinku tyrimo metu vykdyti gydytojo tyrėjo bei tyrimo komandos nurodymus. Pasirašydamas šią sutikimo formą, aš neatsisakau jokių savo įstatymais numatytų teisių. Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo pasirašytą formą gavau. Dalyvauti sutinku savo noru.

Paciento vardas, pavardė (didžiosiomis raidėmis) ir parašas:

Data _____

Tyrėjo vardas, pavardė (didžiosiomis raidėmis) ir parašas:

Data _____

Dėkojame už pagalbą atliekant šį tyrimą.

4 priedas. Leidimo atlikti biomedicininį tyrimą „Nerimo sutrikimų įtaka didelės kardiovaskulinės rizikos rūkančių vyrų aterosklerozės ir hemostazės biologiniams žymenims bei kraujagyslių funkcijai“ kopija



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

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

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

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

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ

2012-07-03 Nr.158200-07-511-148

Tyrimo pavadinimas:

Nerimo sutrikimų įtaka didelės kardiovaskulinės rizikos rūkančių vyrų aterosklerozės ir ~~stazės~~ ^{hemo}stazės biologiniams žymenims bei kraujagyslių funkcijai

Protokolo Nr.: VAI
Versija: 1.0
Data: 2012-06-04

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba):

Versija: i
Data: 2012-05-09

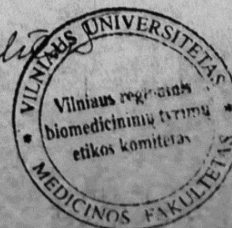
Pagrindiniai tyrėjai: V. Šapoka
Tyrimo centras:

Istaigos pavadinimas : VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos
Adresas: Santariškių 2, Vilnius, LT-08660

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2012/07), vykusio 2012 m. liepos mėn. 03 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr.Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kęstutis Žagminas	epidemiologija	taip
3	dr. Jaunius Gumbis	teisė	taip
4	dr. Marija Veniūtė	visuomenės sveikata	ne
5	dr. Arūnas Rimkus	medicina	ne
6	prof.dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	taip
7	Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	dr. Eglė Zubienė	psichologija	taip
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	ne

Pirmininkė



Vytautė Pečiulienė

5 priedas. Rizikos grupės fibrinogeno, TRAP, CRB, gliukozės, MPV ir P-LCR priklausomybė nuo bendro laboratorinių rizikos veiksnių skaičiaus

Rizikos veiksnių skaičius	Fibrinogenas, g/L	TRAP, U	hs-CRB, mg/l	Gliukozė, mmol/l	MPV, fl	P-LCR, %
≤2 (n=10)	3,52±0,39	110,7±17,7	1,17±0,82	5,54±0,42	9,95±0,46	24,19±3,81
3 (n=31)	3,47±0,54	119,1±19,0	1,98±1,63	5,59±0,35	10,33±0,87	27,32±7,23
4 (n=43)	3,58±0,63	121,7±15,7	2,76±2,18	5,57±0,40	10,42±0,89	27,99±7,31
5 (n=46)	4,02±0,87	121,7±20,6	4,93±6,09	5,67±0,53	10,59±0,79	29,33±6,37
6 (n=21)	4,04±0,79	133,6±21,8	4,05±2,98	5,88±0,61	10,83±0,75	31,55±6,43
≥7 (n=9)	4,32±0,49	145,9±14,2	3,68±2,05	6,01±0,45	10,83±0,40	31,33±3,57
Skirtumo p vertė	<0,001	<0,001	0,005	0,026	0,033	0,036
Tiesiškumo p vertė	<0,001	<0,001	0,001	0,002	0,001	0,001

6 priedas. Rizikos grupės įvairių lipidų apykaitos žymenų ir jų santykių priklausomybė nuo bendro laboratorinių rizikos veiksnių skaičiaus

Rizikos veiksnių skaičius	TG, mmol/l	TC, mmol/l	MTL-ch, mmol/l	AI	TC/DTL-ch	MTL-ch/DTL-ch	CRB/MTL-ch	lg CRB/DTL-ch
≤2 (n=10)	1,58±0,60	5,10±1,05	3,29±0,99	0,14±0,30	4,87±1,08	3,11±0,82	0,38±0,26	-0,03±0,25
3 (n=31)	1,90±1,57	5,81±1,21	3,81±1,09	0,15±0,26	5,22±1,36	3,43±1,14	0,61±0,63	0,12±0,34
4 (n=43)	2,41±1,69	6,55±1,11	4,31±1,14	0,26±0,32	5,97±1,35	3,86±0,93	0,70±0,64	0,27±0,37
5 (n=46)	2,92±1,90	6,80±1,28	4,34±1,08	0,39±0,26	6,66±1,77	4,21±1,16	1,23±1,51	0,46±0,44
6 (n=21)	3,24±2,69	7,12±1,45	4,70±1,17	0,43±0,28	7,35±1,40	4,84±1,11	0,87±0,57	0,53±0,24
≥7 (n=9)	2,50±1,08	6,27±0,80	4,16±0,52	0,38±0,19	6,60±1,75	4,41±1,28	0,88±0,46	0,50±0,34
Skirtumo p vertė	0,044	<0,001	0,007	0,001	<0,001	<0,001	0,030	<0,001
Tiesiškumo p vertė	0,004	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,020	<0,001

7 priedas. Įvykio grupės CyPA, TG, TC ir MTL-ch priklausomybė nuo bendro laboratorinių rizikos veiksnių skaičiaus

Rizikos veiksnių skaičius	CyPA, $\mu\text{g/ml}$	CyPA, s/co	TG, mmol/l	TC, mmol/l	MTL-ch, mmol/l
≤ 2 (n=15)	1,07 \pm 3,08	0,95 \pm 0,07	1,00 \pm 0,40	4,42 \pm 0,45	2,81 \pm 0,56
3 (n=14)	0,00 \pm 0,00	0,94 \pm 0,06	1,10 \pm 0,39	4,85 \pm 1,25	3,27 \pm 1,07
4 (n=20)	0,92 \pm 2,31	0,95 \pm 0,07	1,69 \pm 0,69	6,02 \pm 1,34	4,20 \pm 1,19
≥ 5 (n=15)	22,39 \pm 48,37	1,36 \pm 0,97	3,11 \pm 1,60	7,26 \pm 1,35	4,82 \pm 1,05
Skirtumo p vertė	0,027	0,041	<0,001	<0,001	<0,001
Tiesiškumo p vertė	0,024	0,032	<0,001	<0,001	<0,001

8 priedas. Įvykio grupės gliukozės ir kai kurių lipidų apykaitos žymenų santykių priklausomybė nuo bendro laboratorinių rizikos veiksnių skaičiaus

Rizikos veiksnių skaičius	Gliukozė, mmol/l	TG/DTL-ch	AI	TC/DTL-ch	MTL-ch / DTL-ch
≤ 2 (n=15)	6,10 \pm 1,34	0,96 \pm 0,50	-0,08 \pm 0,26	4,11 \pm 1,11	2,67 \pm 0,97
3 (n=14)	6,67 \pm 2,27	1,18 \pm 0,67	0,01 \pm 0,25	4,68 \pm 0,99	3,14 \pm 0,92
4 (n=20)	7,93 \pm 3,41	2,10 \pm 1,48	0,21 \pm 0,34	6,27 \pm 1,57	4,30 \pm 1,16
≥ 5 (n=15)	10,94 \pm 8,75	3,33 \pm 2,11	0,43 \pm 0,31	7,44 \pm 2,66	4,93 \pm 1,93
Skirtumo p vertė	0,037	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Tiesiškumo p vertė	0,007	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001